

博士論文 2018（平成30）年度

副作用に関する患者の表現の 収集と活用に関する研究 （要約版）

慶應義塾大学大学院薬学研究科

臼井 美紗

目次

緒言.....	5
第1章 副作用に関する患者の表現の収集へのクラウドソーシングの応用	7
1. 背景と目的	7
2. 方法	7
2.1. 使用したサービス	7
2.2. 調査対象者	7
2.3. 調査期間	8
2.4. 調査項目	8
2.5. 回答の分類	8
2.6. 医薬品の種類および薬効分類	8
3. 結果	9
3.1. 解析対象の回答件数	9
3.2. 回答者および副作用当事者の属性	9
3.3. 副作用経験の内容	9
4. 考察	10
5. 小括	11
第2章 副作用の自覚症状に関する方言の収集	12
1. 背景と目的	12
2. 検討1：クラウドソーシングによる方言の収集	13
2.1. 目的	13
2.2. 方法	13
2.2.1. 調査対象の症状	13
2.2.2. 調査対象者	14
2.2.3. 調査期間	14
2.2.4. 調査項目	14
2.2.5. 謝礼	15
2.2.6. 無効回答の除外	15
2.2.7. 既存辞典との比較	15
2.3. 結果	15
2.3.1. 回答者の属性	15
2.3.2. 無効回答の除外	15
2.3.3. 既存辞典との語彙数の比較	16

3.	検討 2：地域薬剤師への方言の使用実態調査	17
3.1.	目的	17
3.2.	方法	17
3.2.1.	調査対象者の選定	17
3.2.2.	調査期間	17
3.2.3.	調査項目	17
3.3.	結果	17
3.3.1.	調査協力薬局の内訳	17
3.3.2.	クラウドソーシングで収集した方言の使用実態の確認	18
3.3.3.	同音異義語	18
4.	考察	18
5.	小括	20
第 3 章	自然言語処理を用いた服薬指導記録からの患者の表現の抽出とコーディング ...	21
1.	背景と目的	21
2.	方法	23
2.1.	自動抽出・コーディングシステム（ICD-10 版）の概要	23
2.2.	薬歴データの収集	24
2.3.	検索ルールと自動抽出・コーディングシステム（ICD-10 版）の作成	24
2.4.	システム（ICD-10）の性能評価	25
3.	結果	27
4.	考察	28
5.	小括	30
第 4 章	副作用に関する患者の表現の抽出とコーディング	31
1.	目的	31
2.	方法	31
2.1.	薬歴データの収集とデータセットの作成	31
2.2.	患者の表現の抽出と検索ルールの改訂	32
2.3.	他テキストデータへの適用と性能評価	34
3.	結果	35
3.1.	使用した薬歴データの背景	35
3.2.	データセットの作成	35
3.3.	検索ルールの改訂と改訂前後のシステム性能の比較	35
3.4.	クラウドソーシングで収集したデータへの適用可能性	37
4.	考察	38
5.	小括	41
第 5 章	副作用に関する患者の表現の辞書化	42

1. 背景と目的	42
2. 方法	42
2.1. 辞書データの作成	42
2.2. 語の分布	42
3. 結果	43
3.1. 『P-MedDRA』の作成	43
3.2. 語の分布	43
4. 考察	43
5. 小括	45
第6章 作成した辞書データの有用性の検討	46
1. 背景と目的	46
2. 方法	46
2.1. 用いた情報源	46
2.2. 評価	46
3. 結果	47
4. 考察	47
5. 小括	48
総括	49
参考文献	52
学位対象論文	58
謝辞	59

緒言

近年、患者の医療参画に伴い、医薬品の開発過程における患者による直接的な評価の重要性が高まっている。新薬の開発においては、疼痛や疲労感などの主観的評価項目で医師による評価と患者による評価に乖離があるという報告¹や、進行・転移乳がん患者のパクリタキセル療法における末梢神経障害について、患者による評価が医師による評価よりも妥当である可能性があるという報告²がある。これらの報告などから、被験者の症状やQOLについて、医師その他の者が介在せず、患者が直接判定を行う患者報告アウトカム (Patient Reported Outcome PRO)³の活用が注目されている。

患者による直接評価は医薬品の有効性だけでなく安全性の評価においても重要である。患者にとっては、その副作用が自分の身体や社会活動にどのような影響を及ぼすのかが関心の対象であり、医療従事者との間には副作用に対する認識の乖離がある。特に、副作用に関する患者の表現を知ることは患者にとっても医療従事者にとっても重要である。患者本人やその家族・介護者が副作用の症状を分かりやすい言葉で知っておくことができれば、副作用の徴候をより早く感知することができ、副作用の早期発見につながるだけでなくより適切なセルフモニタリングが可能となる⁴。医療従事者にとっては、患者が未知の表現を訴えた場合にも見逃すことなく正しい対応につなげることができる。これまでに、医療従事者は患者本人よりも副作用を過小評価しているとの報告^{5,6}や、患者が発する情報には医療従事者が見逃しがちな症状・QOLに関連する情報が含まれていることの報告⁶がある。また患者からの報告によって未知の副作用が初めて明らかとなった例も幾つか報告されている⁷⁻¹¹。

このように、副作用に関する患者の表現を収集することはきわめて重要であるが、その情報源の一つとして考えられる患者副作用報告の利用には課題がある。

通常、副作用情報が規制当局に報告されると、報告者が医療従事者であっても患者であっても、症状または疾患に関する情報は MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)¹²の用語で標準化される。MedDRA は医薬品規制に関する国際的に合意された医学用語集であり、副作用報告、治験時の有害事象の集計、一部の国では添付文書の副作用欄の記載にも用いられている。MedDRA は5階層からなり、副作用報告には下層から2番目の PT (Preferred Term; 基本語) が用いられる。PT は症状、徴候、疾患、診断、治療上の適応、臨床検査、手術または内科的処置、病歴、社会環境または家族歴を表す明確な記述語であり、単一の医学的概念である。PT は最新バージョンの MedDRA ver.21.1 で 23,389 件存在する。LLT (Lowest Level Term; 下層語) は PT の下層、すなわち MedDRA の最下層に位置する語で、最も具体的な語が収載されている。LLT はデータ入力時の主観的選択を少なくすることからデータ入力を容易にし、その一貫性を高める役割がある¹³。MedDRA は年2回バージョン更新が行われ、PT や LLT の追加、用語レベル (階層) の変

更、SOC の変更や追加、SMQ（MedDRA 標準検索式）の変更などがユーザーおよび管理団体の要請に基づいて実施される。副作用報告においては、まず報告された情報を最も正確に反映する LLT が選択されたのち、その LLT の上層にある PT が最終的なコードとして選択される¹⁴。添付文書やインタビューフォームなどには PT や最上位の SOC 毎に副作用・有害事象が集計されたものが掲載されている。

MedDRA のような国際的に統一された用語体系を用いることは各国で収集された情報の共有と利活用を可能とするため重要である。しかしながら、MedDRA で標準化することは患者が表現した内容から多くの情報を失うことになる。たとえば、「吐き気がする」「胃がむかむかする」といった表現は一律に「悪心」となる。また、一般に MedDRA の用語選択においては確定診断のみをピックアップしてコードすることが推奨されており、確定診断と症状の情報が併記されているとき、たとえば「低血糖、冷や汗、ふらつき、不快感」と報告された場合には、診断名の「低血糖」のみがピックアップされ、「冷や汗、ふらつき、不快感」の症状は MedDRA でコードされず、症状の情報が共有されることはない。このため、我々は副作用の疾患が具体的にどのような症状によって構成されているのか、患者の表現で知ることができない。また、今までにない表現が得られた場合、誤って別の MedDRA 用語で標準化されると、医療従事者や他の患者はその表現を正しい症状として捉えられず、誤った対応を続けることになる。このように、副作用報告などで患者の表現を得られたとしても、情報が集約され医療現場や他の患者に還元される際には、患者の表現が持つ情報が失われており、その利点を十分に活かすことができていない。従って、副作用に関する患者の表現を収集し、その利点を失うことなく標準化して活用可能とするための方策が必要である。

本研究では、複数の情報源から副作用に関する患者の表現を収集し、辞書化して臨床現場に活用する方策を検討する。

まず、副作用に関する患者の表現をクラウドソーシングやアンケート調査を用いて収集可能かを検討する（第 1 章・第 2 章）。次に、服薬指導記録のテキストデータから自動的に患者の表現を収集する方法を検討する（第 3 章）。さらに、収集したデータから患者の表現を抽出し MedDRA に標準化する（第 4 章）。これらの検討で収集・抽出した患者の表現を MedDRA の PT に紐づけた辞書データ『P-MedDRA』としてまとめる（第 5 章）。最後に、既存の副作用症例を用いて作成した辞書データの有用性を検討する（第 6 章）。

第1章 副作用に関する患者の表現の収集へのクラウドソーシングの応用

1. 背景と目的

副作用に関する患者の表現を知ることは副作用の早期発見や適切なモニタリングの実施に重要である。患者の表現を効率よく集める手段の一つとしてクラウドソーシングの利用が考えられる。クラウドソーシングはインターネットを介し不特定多数の匿名個人に業務を委託するサービスであり¹⁷、その利点として、短期間に大量の回答を得られることや登録者の属性が多様であること、調査にかかるコストが安価であることなどがある^{18,19}。日本の学術研究においてはこれまで心理学や社会学の領域で利用されているほか、最近では肥満や座瘡、アレルギーに関してクラウドソーシングを用いた疾患リスク調査が行われている¹⁸。第1章では、クラウドソーシングを用いて副作用の経験談を募集し、副作用に関する患者の表現を収集可能であるかを検討した。

2. 方法

2.1. 使用したサービス

ヤフー株式会社が提供する Web サービス「Yahoo!クラウドソーシング」²⁰の登録者を対象に無記名自記式質問票調査を行った。当該サービスには約 10 万人（アクティブユーザーは 5,000～6,000 人）が登録しており、登録者はアンケートの回答やデータ入力など、各自が希望した作業依頼を実行することにより、対価として T ポイント*を得る仕組みとなっている。なお、利用規約上、登録者は 15 歳以上の者に限定される。

2.2. 調査対象者

Yahoo!クラウドソーシングの登録者のうち、本研究の説明を読み、参加を希望し、回答データを送信した者を対象とした。サンプル数は 1,000 件を目安とし、3,000 件を上限として期間中可能な限りの回答を収集した。なお、回答者の重複を避けるため、同一アカウントからは 1 回のみ回答可能とした。

* Tポイントは、カルチュア・コンビニエンス・クラブ株式会社が展開するポイントサービスであり、コンビニやレンタルビデオ店、ドラッグストアなど提携先企業の様々な店舗でポイントの貯蓄および利用が可能である。

2.3. 調査期間

2016 年 11 月 14 日～2016 年 11 月 28 日に実施した。

2.4. 調査項目

以下の 4 項目とした。

- ① 回答者の属性：年齢、性別、職業、居住地（都道府県）
- ② 副作用当事者の属性：回答者との関係、年齢、性別
- ③ 使用した医薬品：種類、具体的な医薬品名（自由記述）
- ④ 経験した内容（自由記述）

ここで、回答者とは調査票に回答した者のことを指す。また、副作用当事者は、回答者が記述した副作用の経験談が発生した当人のことを言う。回答者が自分以外の親や子、知人の副作用について記述する可能性があるため、本検討では回答者と副作用当事者それぞれについて年齢や性別を問い、副作用当事者については回答者との関係も尋ねた。

2.5. 回答の分類

経験した副作用の内容について得られた回答を次の 2 つの何れかに分類した。

① MedDRA（LLT）[†]にある表現のみの回答

例：「蕁麻疹」「めまいがした」「肝障害（高熱や倦怠感、黄疸）が起こった」

② MedDRA にない表現を含む回答

例：「ぶつぶつ」「ふらふら」「だるさ」「気分が悪い」「ただれ」

2.6. 医薬品の種類および薬効分類

（本研究の主たる目的ではないため、要約版では割愛する）。

[†] MedDRA/J ver20.1 を使用した。

3. 結果

3.1. 解析対象の回答件数

1,220 症例の回答を取得した。明らかに調査の趣旨を理解していない回答やその後の解析が不可能な回答 122 症例を除外し、最終的に 1,098 症例（90.0%）を以降の解析に使用した。

3.2. 回答者および副作用当事者の属性

回答者の年齢は 40～59 歳（560 人, 51.0%）と 20～39 歳（503 人, 45.8%）が全体の約 97%を占めていた。15～19 歳（8 人, 0.7%）、60 歳以上（27 人, 2.5%）は少数であった。男女比は 1 対 1.6 であった。職業で最も多かったのは会社員・団体職員（509 人, 46.4%）で、専業主婦・主夫（184 人, 16.8%）、アルバイト・パート（176 人, 16.0%）が続いた。

副作用当事者に関して、回答者との関係については本人が最も多く（818 人, 74.5%）、家族・同居人（245 人, 22.3%）、その他（35 人, 3.2%）と続いた。年齢については、20～39 歳（506 人, 46.1%）と 40～59 歳（337 人, 30.7%）が全体の約 77%を占めていた。副作用当事者には 14 歳以下が存在し（83 人, 7.6%）、また 15 歳～19 歳（68 人, 6.2%）、60 歳以上（104 人, 9.5%）は回答者における同年齢の割合より高くなった。男女比は 1 対 1.5 と回答者とはほぼ同程度の比率であった。

回答者の居住地は東京都が最も多く（138 人, 12.6%）、次いで神奈川県（85 人, 7.7%）、埼玉県（83 人, 7.6%）となった。今回、全ての都道府県から回答が収集された。

3.3. 副作用経験の内容

副作用の経験について得られた回答のうち、MedDRA にある表現のみの回答は 517 症例（47.1%）、MedDRA にない表現を含む回答は 581 症例（52.9%）であった。。MedDRA にない表現では、「意識（を）失う」「うんちをもらす」「音が（半音）下がって」「喉がいがいがする」「血圧が下がり」「気分が悪く」「体が冷えて」「脈が遅く」「体重が（1 日で 3 キロ）増えた」のような「●●（体の部位）+が+▲▲する」といった記述パターンが特徴的に見られた。

4. 考察

本検討では、副作用の症状に関する患者の表現の収集のため、クラウドソーシングを利用した。その結果、2 週間の調査期間で 1,098 症例の回答が得られた。これはクラウドソーシングのメリットである回答の量の多さや調査期間の短さ、登録者の属性の多様性などによるものと考えられた。また、クラウドソーシングでは調査の設計から回答データの取得までが Web ブラウザ上で完結し、匿名化の処理も不要であったため、データ解析のための前処理がほとんど発生せず、患者の表現を容易に収集することができた。患者の表現の情報源としてはインタビュー音声の書き起こし、症例報告、患者からの副作用報告などが考えられるが、これらは情報の信頼性や質的な充実度が高い一方、情報の取得から処理までに時間と手間がかかる。大量のデータを収集する場合には処理コストの低さは重要であり、今回のような語彙を収集する調査ではクラウドソーシングの手法は適していたと考える。

得られた副作用経験談の回答内容を分類した結果、581 症例（52.9%）は MedDRA にない表現も使われていた。またその特徴として「●●（体の部位）+が+▲▲する」という記述パターンが見られた。このような表現は患者にとっては症状を具体的にイメージしやすいと考えられる。今回、収集した回答の約半数が MedDRA にない表現を含んでいたことから、クラウドソーシングは副作用に関する患者の表現を収集する方法として妥当であったと考えられる。一方、517 症例（47.1%）は「動悸」「蕁麻疹」「下痢」のような MedDRA の用語で記述されていた。このような用語は医療の専門用語ではあるものの、既に患者に広く認知されており、日常的に使用されているものと考えられた。なお、今回、職業の設問で医療従事者を区別・除外していないため、MedDRA の用語で記述された回答の中には医療従事者による記述が含まれている可能性がある。今後同様の調査を行う際には、職業の設問で医療従事者を除外または区別できるよう工夫が必要である。

回答者および副作用当事者の年齢について、回答者では 20～39 歳（45.8%）と 40～59 歳（51.0%）がほとんどを占めており、15～19 歳（0.7%）と 60 歳以上（2.5%）は少数であった。一方、副作用当事者では回答者の年齢分布と比較して 20～39 歳（46.1%）、40～59 歳（30.7%）の割合が低く、15～19 歳（6.2%）、60 歳以上（9.5%）の割合が高くなっていた。また、14 歳以下（7.6%）が存在した。回答者に 14 歳以下が存在しなかったのは Yahoo!クラウドソーシングの規約上、登録利用可能であるのが 15 歳以上のためである。回答者の子どもや回答者自身の幼少期の経験などを記述することで、副作用当事者には 14 歳未満が含まれていた。また、回答者の親などの副作用経験を記述した回答も見られた。このように、副作用当事者と回答者では年齢の分布が異なった。

一般にクラウドソーシングの利用者では 20～40 歳が 56.8%、41～60 歳が 39.1%を占めており、19 歳以下は 0.8%、61 歳以上は 3.4%と少ない²³。このため、回答者の年齢層の偏りは本手法の限界と考えられるが、今回のように回答者が親や子についての副作用経験を記述することで、ある程度広い世代の患者の副作用をカバーできると考えられる。ただし、回答者が本人以外の副作用経験について記述した場合、特に子どもの場合には本来の表現ではなく回答者の表現に置き換えられている可能性がある。

高齢者では加齢に伴う生理機能の低下や薬物動態の変化、様々な疾患への罹患、これに伴う治療薬の増加などにより、副作用の発生リスクが高くなる²⁴。そのため、高齢者における副作用の表現を収集することは重要である。今後、クラウドソーシングの普及により年齢層の偏りは軽減されるものと思われるが、他の情報源から患者の表現を収集することも検討が必要である。

クラウドソーシングは匿名性の高さを特徴としているため、なりすましによる偽の回答や謝金を目的とした重複回答の可能性がある。今回使用した Yahoo!クラウドソーシングでは、登録者の質の担保のために「応募者の適格性テスト」を実施している。これは、各調査に調査項目とは別に予め答えがわかっている「チェック設問」を設定し、この設問に不正解であった者は自動的に対象外として調査から除外される仕組みである。「チェック設問」に不正解となった頻度の高い登録者には、ヤフー株式会社の判断によりアカウントの停止や調査への参加を制限するなどの措置が行われる。本検討では、チェック設問を 1 問設定したほか、同一アカウントからは 1 回のみ回答可能となるように設計することで可能な限り対策を行ったが、完全に排除できているとはいえない。実際、無効となった回答が全体の 1 割程度存在した。

5. 小括

本検討では、クラウドソーシングを用いて副作用に関する患者の表現を収集した。結果として、2 週間で 1,098 症例の回答を取得し、うち 581 症例（52.9%）は MedDRA にない患者の表現を含むことがわかった。

クラウドソーシングの限界として 15 歳以下と 60 歳以上からの情報を得にくいこと、なりすましを完全には排除できないことなどが考えられたが、短期間で大量の情報を得られること、データ処理が容易であることなどから、本手法は患者の表現の情報源として有用であると考えられた。

第2章 副作用の自覚症状に関する方言の収集

1. 背景と目的

医療や介護の現場において、患者の方言が分からないといったコミュニケーションの問題が指摘されている²⁶。被災地へ派遣された医療従事者と被災者のコミュニケーションに関する調査では、ほとんどの職種において理解が困難であった方言として「症状」に関するものが最も多く回答されていた²⁷。医療従事者が患者の方言を理解することは、患者から有用な医療情報を円滑に引き出すことにつながると期待されている^{28, 29}。

東日本大震災や熊本大地震などをきっかけとして、これまでに医療に関連した方言の語彙を収集する研究が幾つか報告されている。岩城らは挨拶や症状、身体部位などに関する方言を収集し、検索ツールや医療従事者への手引きとしてまとめた^{30, 31}。後藤は痛みと排泄の2つについて山形県の方言を収集し³²、竹田は東北地方で使われるオノマトペや身体部位の方言を用例集として公開した³³。しかしながら、これらの調査研究は被災地を中心に行われたものであり、全国を対象に副作用症状の方言を調査した報告は存在しない。

第2章では、患者の表現の一つとして副作用症状の方言を集めることを目的とし、クラウドソーシングを用いて検討した。まず、検討1では第1章でも使用したクラウドソーシングを用いて特に重要と考えられる副作用15症状に関する方言を収集し、既存辞典と語彙数の比較を行った。次に、検討2では、収集した方言の妥当性を精査するため、地域薬剤師に臨床現場での使用実態を確認した。

2. 検討 1：クラウドソーシングによる方言の収集

2.1. 目的

検討 1 では、副作用症状の方言の収集、および方言の収集におけるクラウドソーシングの利用可能性の検討を行った。

2.2. 方法

「Yahoo!クラウドソーシング」²⁰の登録者を対象に無記名自記式質問票調査を行った。

2.2.1. 調査対象の症状

以下を参考に 15 症状を調査対象に設定した。

- ①2015年10月時点で入手可能な患者向医薬品ガイドに記載されている「副作用」中の「主な自覚症状」における出現頻度上位3%の語句
- ②第1章で実施したアンケート調査における出現頻度上位5%の症状

なお、今回は回答者の負担を考慮して 15 症状を【グループ 1】【グループ 2】の 2 つに分け、調査を複数回に分けて実施した。第 1 回調査では【グループ 1】の 8 症状から、第 2 回調査では【グループ 2】の 7 症状から回答者が 1 症状を自由に選択し、その方言を自由記述で記載するようにした。

また、第 2 回までの調査の結果、回答件数が 90 件を下回った症状については、追加調査で再度方言の収集を実施した。

【グループ 1】

- 湿疹・発疹・じんましん
- かゆみ
- 吐き気
- 眠気
- 下痢
- めまい
- 息苦しさ
- 倦怠感

【グループ 2】

- まぶたや目が充血する
- 物が見づらい・視力低下
- 意識が薄れる・失神・ボーっとする
- 脱力・手足に力が入らない・上手く歩けない
- 便秘
- 内出血・あざ
- 痛み

2.2.2. 調査対象者

Yahoo!クラウドソーシングの登録者のうち、本研究の説明を読み、参加を希望し、回答データを送信した者を対象とした。

2.2.3. 調査期間

2017年2月25日～2017年6月2日に実施した。

各調査の調査期間は以下の通りである。

第1回調査：	2017年2月25日	～	2017年2月25日
第2回調査：	2017年3月9日	～	2017年3月10日
追加調査：	2017年5月28日	～	2017年6月2日

なお、追加調査の対象となった症状は下記の8症状である。

- 湿疹・発疹・じんましん
- 吐き気
- 眠気
- 下痢
- めまい
- 息苦しさ
- 意識が薄れる・失神・ボーっとする
- 便秘

2.2.4. 調査項目

以下の2つとした。回答者の居住地は11地方に分類した。

- ①回答者の属性：年齢、性別、職業、居住地（都道府県）
- ②症状の方言とその使用地域（自由記述）

なお今回、回答者の出身地は尋ねなかった。方言についての設問で、回答者が記載した方言の使用地域を併せて回答するように指示した。方言を地域別にまとめる際には、回答者の居住地ではなく方言の使用地域に記載された回答に基づき地方ごとに分類した。

2.2.5. 謝礼

研究への協力の謝礼として T ポイント 10 ポイント（10 円相当）を付与した。

2.2.6. 無効回答の除外

取得した回答のうち、明らかに調査意図を理解していないと考えられるもの、症状の表現ではあるが方言とは考えにくいものを無効回答として定義し、これに当てはまるものを除外した。最終的に残った回答を方言として、症状別、地方別にまとめ、同一地方内で重複する方言は削除した。

2.2.7. 既存辞典との比較

収集した方言の語彙数を『全国方言辞典』³⁴の収載語彙数と比較した。『全国方言辞典』は 2009 年に出版された辞典であり、全国の方言約 3,800 項目を都道府県別に収載している。その内容は「goo 辞書」の Web サイト³⁵で検索することができる。今回は、2000 年代に出版された辞典であること、全国の方言を収載していること、インターネット上で容易に検索が可能であることなどから、当該辞典を比較対象として用いた。

2.3. 結果

2.3.1. 回答者の属性

本検討では 2,450 人から 2,460 件の回答を得た。（回答数が回答人数より 10 件多いのは、第 1 回調査と第 2 回調査何れにも参加し、異なる 2 つの症状に対して方言を回答した者がいたことによる。）。

2.3.2. 無効回答の除外

総回答数については、15 症状のうち「倦怠感」と「内出血・あざ」の回答数が顕著に多く、それぞれ 482 件、397 件であった。無効回答を除外した結果、539 件が除外され、1,921 件が有効回答として得られた（有効回答率 78.0%）。症状別に有効回答率を見ると、「発疹・蕁麻疹・湿疹」（52.2%）と「めまい」（33.8%）の 2 症状が 60%を下回った。

無効となった理由としては、全体では「共通語」が最も多く（215 件, 39.9%）、「オノマトペ」（94 件, 17.4%）、「方言の使用地域がない」（81 件, 15.0%）が続いた。15 症状

のうち特に有効回答率が低かった「発疹・蕁麻疹・湿疹」と「めまい」について内訳をみると、「発疹・蕁麻疹・湿疹」の無効回答 66 件の内訳で最も多いのは「オノマトペ」（40 件, 60.6%）で、具体的には「ぶつぶつ」「かいかい」「ボツボツ」などが無効とされた。「めまい」の無効回答 88 件の内訳では「方言の使用地域がない」（34 件, 38.6%）が最も多く、「オノマトペ」（21 件, 23.9%）が続いた。オノマトペの回答として「くらくら」「ふらふら」「ぐるぐる」「ぐるんぐるん」などが無効となった。

2.3.3. 既存辞典との語彙数の比較

有効回答について地方内で重複するものを削除し、最終的に残った 619 語を本研究で得られた方言とした。これについて既存辞典の収載語彙数と比較した結果、今回調査対象とした 15 症状のうち 8 症状については既存辞典で方言の収載がなかった。619 語から既存辞典に収載されている 71 語を除くと、今回の調査で既存の辞典にない方言が 548 語得られたことがわかった。

3. 検討 2：地域薬剤師への方言の使用実態調査

3.1. 目的

クラウドソーシングで得た方言 619 語が実際に臨床現場で使用されているのかを確認するため、47 都道府県の地域薬剤師を対象に郵送による自記式アンケート調査を実施した。

3.2. 方法

3.2.1. 調査対象者の選定

公益社団法人日本薬剤師会の仲介により各都道府県支部に所属する薬剤師のうち参加協力の同意が得られた薬剤師を対象とした。

3.2.2. 調査期間

2017 年 7 月 10 日～2017 年 8 月 31 日に実施した。

3.2.3. 調査項目

以下 3 項目について調査を行った。（※要約版では③の結果を割愛する。）

- ① 勤務施設の所在地（都道府県および市区町村）
- ② クラウドソーシングで収集した方言の使用実態
- ③ 方言が原因で患者応対に困った経験の有無およびその内容（自由記述）

3.3. 結果

3.3.1. 調査協力薬局の内訳

日本薬剤師会に調査協力を依頼し、39 都道府県から参加協力の意思を得た。8 府県（山形県・神奈川県・岐阜県・石川県・兵庫県・京都府・奈良県・徳島県）は不参加となった。39 都道府県の 371 薬局にアンケートを送付し、261 薬局から返送があり、このうち 254 薬局から回答を得た（回収率 69.0%）。

3.3.2. クラウドソーシングで収集した方言の使用実態の確認

クラウドソーシングで収集した方言 619 語のうち、502 語（81.1%）は臨床での使用実態が確認された。

3.3.3. 同音異義語

使用実態が確認された方言のうち、「こわい」「しんどい」「あんべわり」は、地方間/地方内で異なる症状に対し同音異義語として使用されていることがわかった。

4. 考察

本検討では、副作用の症状に関する方言をクラウドソーシングにより収集した。また、収集した方言の妥当性を精査するため、地域薬剤師に臨床現場での使用実態を確認した。

検討 1 では、クラウドソーシングを用いて方言を収集した。全国規模の方言研究は国立国語研究所が中心になって定期的に実施しており、フィールドワークやアンケート調査などを併せ数年単位で行われる³⁶。一方、本検討では、途中解析を行ったため第 1 回・第 2 回調査と追加調査の間に期間が空いたものの調査自体は実質 1 週間で行うことができ、結果として 619 語の方言が収集された。本検討で用いたクラウドソーシングはインターネットベースの調査方式であり、調査者が都度現地に赴く必要がなく、インタビューデータを整理する手間もないため、従来方式と比較して調査にかかる時間や手間は少ないと考えられる。

回答者の年齢については、第 1 章と同様に 60 歳以上の割合が小さくなっていた。方言は、核家族化やテレビ放送の普及などの影響により使用される機会が減少し³⁷、主な話者は 70 代以上の高齢者と考えられる。今回のクラウドソーシングは方言の主要な話者の世代が回答者にほとんど含まれないが、得られた回答には親や祖父母の世代から伝承された方言や若年者の世代で新たに生まれた方言などが記載されているものと考えた。

なお、地域については、結果として全ての地方から回答を集めることができたものの、回答者の居住地が出身地と一致しない場合があることを考えると、回答者の居住地ではなく出身地の都道府県を尋ねる、出身地域によってアンケートの募集に制限をかけるなど、調査設計に工夫を行う必要があると考えられた。

検討 1 では、2,250 名の回答者から 2,260 件の回答が得られ、無効回答を除外した結果、1,921 回答（78.0%）が方言と判断された。地方内での重複を除くと最終的に 619 語となっ

た。15 症状のうち、「倦怠感」と「内出血・あざ」が顕著に多く回答されていた。これは、調査方式が 15 種の症状の中から 1 つを選んで回答する形式であったことから、より多くの生活者が身近に感じる症状や自覚しやすい症状が選択されたためと考えられる。

無効回答の内容をみると、全体では「共通語」が最も多く、「オノマトペ」「方言の使用地域がない」がそれに続いていた。これらの言葉と方言を厳密に区分することは難しいが、今回は検討 2 での回答者の負担を考慮し、無効であるとみなして除外した。「共通語」と「オノマトペ」で無効回答の約半数を占めており、これらは方言の定義によって有効とも無効とも取れることから、今回調査自体は妥当に行われたものとする。方言の使用地域がないことについては、回答者の出身地を尋ねるなどの設問の工夫により解決できると考えられる。

また、「発疹・蕁麻疹・湿疹」と「めまい」は有効回答率が 60%を下回っていた。これら 2 症状はオノマトペによる表現が多いために無効回答が多くなったと考えられる。患者の表現にオノマトペが多い症状では、地域によってオノマトペにも差（方言）が存在する可能性が高いと考えられる³⁸ため、今後はオノマトペも含めて調査する必要がある。

収集した方言の語彙数を既存辞典と比較した結果、619 語中 548 語は既存の文献に存在しない方言であることがわかった。前述の通り、方言を集める調査としてクラウドソーシングは妥当に行われたと考えられる一方、回答者の年代と方言の話者の年代とにずれがあることから、「方言」として集めた言葉が本当に「方言」であるのか（使用されているのか）についてはクラウドソーシングだけではわからない。このようなことから、クラウドソーシングで収集した方言の妥当性を精査することが必要であり、今回は検討 2 で地域薬剤師に使用実態を確認することでこれを補完した。

検討 2 では、薬剤師への調査の結果、619 語の方言のうち 502 語（81.1%）に臨床での使用実態が確認された。前述の通り、クラウドソーシングによる調査は回答者の年齢層が方言の主要な話者の年齢層と違いがあることが限界の 1 つではあるものの、収集された方言には一定の妥当性があると考えられる。ただし、調査に参加した薬局の所在地について、不参加の府県が 8 つあったこと、参加薬局数が都道府県によって偏っていたことなど、薬局所在地の偏在があったために、使用実態が確認されなかった 117 語の中には実際には存在する方言が含まれている可能性がある。

今回収集した方言のうち、「こわい」「しんどい」「あんべわり」は同音異義語として地方間、地方内で異なる症状を表す言葉として使われていることがわかった。これらの語は、特定の症状というよりも「調子が悪い」というニュアンスで使用されている可能性がある。臨床でこれらの語に遭遇した際には、「息苦しいのですか」といったように共通語で聞き返すことで、方言の誤った解釈を防ぐ必要がある。このような臨床上注意すべき同

音異義語の存在は、今回のように全国規模で一斉に方言を収集することで明確になるものと考えられた。

本検討では、アクセントの差異や世代差による方言の違いは考慮していない。方言に限らず、言語は世代による意味変化が生じるものであり、今回収集した方言が回答者と異なる世代において別の意味で用いられている可能性がある。また、別の世代では別の方言が使用されており、今回の調査で収集できなかった語も存在すると考えられる。

また、地域区分を大まかに分けて集計したが、厳密には市区町村レベルで異なる方言が存在する。このように限界や調査手法の工夫の余地はあるものの、副作用症状に関して大まかにどのような方言が存在するかを確認する目的においてクラウドソーシングは有用であると考えられた。

5. 小括

第2章では、副作用の自覚症状に関する方言についてクラウドソーシングで調査を行った。結果として619語の方言が得られ、うち548語は既存辞典に存在しない用語であることがわかった。収集した方言の妥当性を確認するため、地域薬剤師に調査を行った結果、619語の方言のうち502語（81.1%）の使用実態が確認された。研究限界としてアクセントや世代、市区町村レベルでの方言の差異を考慮できていないなどがあるものの、約1週間の調査で使用実態のある方言を502語収集することができた。

第3章 自然言語処理を用いた服薬指導記録からの患者の表現の抽出とコーディング

1. 背景と目的

第1章および第2章ではクラウドソーシングやアンケート調査を用いて副作用に関する患者の表現の収集を行った。第3章および第4章では、過去に記録された大量のテキストデータから患者の表現を抽出し既存の用語体系に紐付けることを試みる。本章では、薬局の薬歴（薬剤服用歴）データ中の服薬指導記録を患者の表現の情報源として取り扱う。

患者が医療機関において自らの症状を相談する際、その内容は医師や薬剤師などにより電子カルテや薬歴などにテキストデータとして記録・蓄積される。また、インターネット上では、ブログで闘病記を綴る、オンラインコミュニティで他の患者と交流するなど、患者による情報発信が行われている。更には、Twitterでの日常的なつぶやきやサーチエンジンでの検索など、患者自身が積極的な情報発信を意図していない場合であっても、その行動はデータとして記録されている。このように、医療に関連する患者の行動はテキストデータとして大量に蓄積されている（本研究ではこれらを「医療テキスト」と定義する）。

近年、自然言語処理技術を用いて、医療テキストを自動処理する技術的試みが行われている³⁷⁻⁵⁸。医師や看護師、薬剤師などの医療従事者が書き手である医療テキストを対象とした研究は国内外で実施されており、主には電子カルテ中の自由記述部を素材としている。最近ではAmazonが患者の状態、処方内容、治療行為や検査結果などを抽出するアプリケーションを発表した⁴⁶。日本においても疾病名を抽出しICD-10（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems、疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第10版）で自動的にコーディングする手法が報告されている^{47,48}。また、書き手が患者である医療テキストを対象とした研究では、DailyStrength（患者向けSNS）とTwitterの投稿から副作用に関連する症状と医薬品の情報を抽出した報告⁴⁹、特定の医薬品に関するTwitterの投稿情報から症状の表現を抽出しMedDRAでのコーディングを行った報告⁵⁰などがある。日本語の研究では、闘病ブログを素材とした医薬品および症状の抽出^{51,52}、がん患者の闘病ブログを素材とした患者の表現の抽出などがこれまでに報告されている⁵³。

本検討では、患者の表現の情報源として薬歴データの服薬指導記録中の「S情報（Subjective Information）」を使用する。薬歴は、薬剤師が重複投薬や相互作用の防止、副作用のモニタリングなど、医薬品の適正使用のために患者の服薬情報やそれに対する指導、経過などを記録するものである。日本においては薬剤服用歴管理指導料の算定要件の

記載事項として定められており、保険調剤および服薬指導を行った場合には、必ず患者への対応が薬歴に記録・保存される。服薬指導記録は一般に SOAP 形式で記録されており、「S 情報」には患者の主訴をなるべくそのままの言葉で記述することが推奨されている。このように、薬歴データはデータの保存性に優れていること、医薬品の適正使用という目的を持って記述されていること、S 情報に患者の訴えがそのままの言葉で記録されている可能性が高いことなどから、患者の表現の情報源として適していると考えた。

本章では、薬歴の S 情報を用いて自然言語処理を用いた症状表現の自動抽出・コーディングシステムを作成し、作業員（人間）によるコーディング結果との比較でその性能を評価した。

なお、本章では副作用に限らず患者に発生した症状すべてを自動抽出の対象とし、第 4 章において対象を副作用に関連する症状のみに限定した。本章で作成したシステムは、第 4 章で副作用に関する患者の表現の収集に使用した。

2. 方法

2.1. 自動抽出・コーディングシステム（ICD-10 版）の概要

本章で作成する自動抽出・コーディングシステム（ICD-10 版）は、ルールベースで自由文から患者の表現を抽出し、同時に ICD-10 のコードを付与する。ルールベースとは、if-then 形式で問題解決のための知識を記述し、コンピュータに自動的に実行させるシステムのことである。実用的には保険審査や保険料の算定、携帯電話の料金プランのシミュレーション、チャットボットなどの複雑な条件の処理に応用されている。

システムの具体的な手順は次の通りである。

- 1) 薬歴データのうち服薬指導記録の S 情報を情報源とする。
- 2) 解析のための前処理として S 情報を形態素解析により分割する。
- 3) 2)に別途作成した検索ルールを適用する。
- 4) 検索の結果、自覚症状に関する患者の表現が抽出された場合は、ルールで対応づけた ICD-10 コードでコーディングする。

形態素解析とは、文を形態素ごとに分割する（分かち書き）処理の一つである。形態素とは、意味をもつ表現要素（音素）の最小単位をいう。日本語をはじめとする東アジア言語は英語やフランス語などの言語と異なり単語の間がスペースで区切られていないため、自然言語処理を行う上ではまず自由文を意味単位で分かち書きをすることが重要である。分かち書きの方法には形態素解析のほかに N-gram、Bag of Words などがあるが、本検討では固有名詞を 1 つの音素として認識できる形態素解析を採用した。形態素解析には広く用いられている MeCab⁵⁴を使用した。

ICD-10 は WHO が死因や疾病の国際的な統計基準として公表している分類であり、死因および疾病の国際比較や医療記録の管理に利用されている。日本においても、日本語版の ICD-10 が患者調査や診療報酬の請求に用いられている。

第 3 章および第 4 章の最終目的は、医療テキストから副作用に関する患者の表現を抽出し、既存の用語体系に紐付けるまでの処理を自動的に行う方法の確立である。この際、用語体系としては、医薬品の副作用報告や治験薬の有害事象報告、承認審査資料等に使用する副作用名として用いられている MedDRA が最も適切と考えられる。

しかしながら、本検討を実施するにあたり、日本語の医療テキストから症状を抽出して MedDRA に紐付けるシステムが報告されていなかったため、まずは副作用に関わらず「症

状の抽出」と「既存の用語体系への紐づけ」の自動化が可能かを確認することが重要と考えた。ICD-10 は使用に習熟した人材が多く、日本語の医療テキストを対象とした先行研究^{55,56} のコード体系に用いられていることから、本章での検索ルールの記述に採用した。

なお、副作用に関連する症状の抽出については、本章で作成した検索ルールを第 4 章で MedDRA に書き換えて検討を行った。

2.2. 薬歴データの収集

株式会社ホロン（すずらん薬局グループ）が経営する広島県内の保険薬局のうち、「すずらん薬局本店」（広島市中区袋町 4-1）の電子薬歴データを収集した。データの対象期間は 2015 年 9 月 1 日から 2016 年 8 月 31 日とした。

本検討では服薬指導記録の S 情報のみを使用した。収集した S 情報の 10%程度を性能評価用のデータセット、残りを検索ルール作成用のデータセットに分け、以降の検討で使用した。性能評価用のデータセットは、全ての S 情報を管理番号の昇順・調剤日の降順にソートし、全症例数の 10%になるまで上から順に採用した。

2.3. 検索ルールと自動抽出・コーディングシステム（ICD-10 版）の作成

自動抽出・コーディングシステム（ICD-10 版）の実行に必要な検索ルールを作成した。

具体的なルール策定の手順は次の通りである。はじめに、薬歴の S 情報を参考に「●●が ▲▲する」といった語のまとまりを記述した。次に、形態素を論理和 (|) または論理積 (+) で組み合わせ、これに ICD-10 を対応させたものを 1 行のルールとして記述した。その際、誤検出を削減するため、論理積 (+) の間に入る形態素は最大 3 つまでとした。なお、検索ルールはタブ区切りのテキストデータで記述されているので、テキストエディタで誰でも編集可能である。

例として、出血傾向に関する表現を抽出したい場合を考える。まず、「血がとまりにくい」「出血しやすい」といった表現を記述する。次に、これらを形態素の組み合わせで表現すると、(出血|しゅっけつ|血)+(傾向|けいこう|し 易く|し やすく|し 易い|し やすい|出 やすい|止まり にくい|とまり にくい|止まら ない|とまら ない) のようになる。抽出された表現には ICD-10 の「D69.9 出血性病態詳細不明」を出力するように設定している。

また、一部については除外ルールを設定し、検索したテキストが除外ルールの語を含む場合には検索ルールに該当する語が存在してもシステムが ICD-10 を出力しないようにし

た。先ほどの出血傾向の例では、「(ー|ない|なし|無い|無し)」を除外ルールに設定してある。これにより、「血がとまりにくい」という文に対しては「D69.9 出血性病態詳細不明」を付与するが、「血がとまりにくいことはない」という文には ICD-10 を付与しないといった場合分けが可能となる。

上記の手順で作成した検索ルールに基づき、テキストデータを形態素で分割、検索、ICD-10 によるコーディングまでを自動的に実行するプログラムを作成し、自動抽出・コーディングシステム (ICD-10 版) とした (以降は「システム (ICD-10)」と表記する)。システムの操作手順は次の通りである。

- 1) 画面上部の白いテキストボックスに直接文字を入力するか、「ファイル」メニューから任意のテキストファイルを読み込む。
- 2) 結果の出力方法を「表示方法」「表示項目」で選択し「抽出」をクリックする。
- 3) 画面下部に形態素で区切られたテキストと対応する ICD-10 コードが出力される。結果はテキストデータで保存することもできる。

なお、本項の内容は奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 ソーシャル・コンピューティング研究室との共同で実施した。

2.4. システム (ICD-10) の性能評価

作成したシステム (ICD-10) の性能を評価するため、作業者による ICD-10 コーディングを行い、その結果とシステム (ICD-10) での実行結果を比較した。具体的な評価手順を以下に示す。

- 1) 性能評価用のデータセット (2.2 薬歴データの収集で予め作成) に対し、看護師と薬剤師各1名が独立して ICD-10 のコーディングを行う。この際、コーディングは副作用に限らず、患者が訴えた自覚症状全てに対して実施する。(例: 「かぜで受診した。」の「かぜ」は患者の原疾患であり副作用とは考えにくい、今回は区別せずに「J00 かぜ, 感冒」の ICD-10 を付与した。)
- 2) 2者間で結果が不一致となったものは除外し、残った S 情報を評価用のデータセットとする。
- 3) 評価用のデータセットに対しシステム (ICD-10) を実行する。
- 4) 2)と3)の結果を比較し、適合率、再現率、F値により評価する。

適合率、再現率、F 値は検索システムの評価で一般的に用いられる評価指標であり、それぞれ次の式によって算出される。

適合率 = (作業者と検索システム的一致件数) / (検索システムが抽出した件数)

再現率 = (作業者と検索システム的一致件数) / (作業者が抽出した件数)

F 値 = (2 × 適合率 × 再現率) / (適合率 + 再現率)

適合率は「システムがコードを付与した結果のうち、作業者も同じコードを付与したものの割合」、再現率は「作業者がコードを付与したもののうち、システムも同じコードを付与したものの割合」を指す。適合率と再現率はトレードオフの関係にあるため、この関係性を考慮し、適合率と再現率の調和平均を取った F 値を算出することで、検索システムを総合的に評価することができる。

本検討では評価は S 情報の症例単位で行った。1 症例の S 情報に対し複数の ICD-10 が付与されるケースが想定されるが、本検討では、1 つでも不一致があれば同一の S 情報についてはすべて不一致として取り扱った。

なお、作業者は 2 名（看護師、薬剤師）が独立してコーディングを行った。2 名での結果が不一致となった症例を除外し、残りの症例を最終的な評価対象とした。

また、不一致となったものについてはその理由を次に示す分類に従って整理した。

1. 否定や仮定表現の誤検出

「めまいは起きていない」「めまいが起きたら」など、実際には発生していない事象に ICD-10 を付与した。

2. 検査項目の誤検出

「めまいの検査」のように、検査項目を症状として誤って ICD-10 を付与した。

3. 医薬品名の誤検出

「痛み止め」のように医薬品名として用いられる表現に誤って ICD-10 を付与した。

4. 症状と無関係の表現の誤検出

「夫が亡くなった」「薬を飲み忘れた」のように症状とは無関係の表現や患者本人とは別の人物に発生した事象に誤って ICD-10 を付与した。

5. 偽陰性

本来 ICD-10 を付与すべき表現をシステムが見逃した。

6. 不適切なコードの付与

「神経痛」を「R52.9 疼痛」として出力するように、表現の抽出が行われているが検索ルール上で対応させた ICD-10 が不適切だった。

3. 結果

対象期間中、「すずらん薬局本店」は合計 42,120 枚の処方せんを応需した。期間中に「すずらん薬局本店」が最も多く処方せんを応需したのは耳鼻科クリニック（18,273 枚、43.4%）であった。42,631 件の薬歴データ、42,611 症例（患者数では 7,988 名分）の S 情報が得られた。このうち 5,000 症例（患者数では 714 名分）の S 情報を性能評価用のデータセットとして分離し、残りを検索ルール作成時の参考データに用いた。今回の検討では合計で 313 種類の ICD-10 コードについての検索ルールが作成された（ルールの可読性向上のため、一つのコードに対し複数行に分けて検索ルールを記述したものがあったため、行数としては 323 行となった）。

5,000 症例の評価用データセットのうち、2 名でのコーディング結果が不一致となった 108 症例を除外し、4,892 症例を最終的な評価対象とした。このうち、システム（ICD-10）は 2,236 症例、作業者は 2,348 症例に ICD-10 をコーディングした。システム（ICD-10）と作業者でコーディング結果が一致したのは 1,480 症例であった。システム（ICD-10）がコーディングした症例数と一致数から適合率、作業者がコーディングした症例数と一致数から再現率を算出したところ、適合率は 0.66、再現率は 0.63 となり、F 値は 0.65 となった。

システム（ICD-10）がコーディングした ICD-10 のうち、頻度の高い上位 10 症状を含む S 情報について適合率と再現率を算出した。このうち、作業者またはシステム（ICD-10）のいずれかが 100 症例以上にコーディングし、かつ適合率が 0.60 を下回った症状として、「R42 めまい」「R52.9 疼痛」「R26.0 よろめき歩行」の 3 つがあった。

「R42 めまい」では、「眩暈 は 起 き て い な い」のように実際には発生していない症状にシステムが誤ってコードを付与した例（1.否定や仮定表現の誤検出）が 73.5%と不一致の大半を占めた。

「R26.0 よろめき歩行」においても、「フラ ツキ は あ れ つ き り よ く な っ た」と現在には発生していない症状に誤ってコードを付与した例（1.否定や仮定表現の誤検出）が最も多く、88.0%を占めた。

一方「R52.9 疼痛」では 3 つの原因がほぼ同程度に抽出された。「耳（の付けね）が痛い」のように、本来は別のコードを付与すべきところを部位の情報が検索ルールにない等で不適切な ICD-10 を出力した例（6. 不適切なコードの付与）が最も多く 34.0%、「1.否定や仮定表現の誤検出」が次に多く 29.1%、「神経 痛 の 薬」のような医薬品の表現を症状として誤検出した例（2. 医薬品名の誤検出）が 27.2%であった。

4. 考察

第3章では、日本語の医療テキストから患者の表現を抽出し、ICD-10 でコーディングする自動処理システムの作成と評価を初めて行った。また、患者の表現の情報源として薬局の薬歴データを初めて使用した。日本において、本研究と同様のシステムは存在しない。

システム (ICD-10) の抽出・コーディング性能を評価した結果、適合率 0.66、再現率 0.63、F 値 0.65 となった。

本検討と最も方法が類似している Freifeld らの報告⁵⁰では、23 種類の医薬品について言及した Twitter の投稿のうち 437 件を素材とし、症状の抽出と MedDRA コーディングを自動で行うシステムを作業者のコーディング結果と比較し、適合率 0.86、再現率 0.72 であったと報告している。一方、本検討では 4,892 症例の S 情報を対象に、医薬品は特定せず、症状の抽出と ICD-10 コーディングの自動処理システムの結果を作業者と比較した。

また、作業者との比較について、Freifeld らは抽出した単語毎に一致をみているのに対し、本検討では症例単位での一致で評価した。一つの症例には複数のコード (単語) が付与されることがあるが、本研究では作業者が同一文中の他の単語を手がかりにコードを付与したものが存在するため、症例毎に一致を評価した。このため、単語毎の評価では「一致」となる場合でも、症例中に一つでも一致しない単語があれば、本研究での評価では「不一致」となり、適合率、再現率が低く出やすくなる。

このような対象としたテキストの範囲や評価方法の違い、日本語で先行例がないことなどを考慮すると、本検討で作成したシステム (ICD-10) はさらなる改善が必要ではあるものの、患者の表現の抽出とコーディングが可能であると評価できた。改善すべき点については、第4章において検索ルールを MedDRA で書き換えた後に実施した。

システム (ICD-10) がコーディングした ICD-10 で出現頻度の高い症状のうち、作業者またはシステム (ICD-10) のいずれかが 100 症例以上にコーディングし、かつ適合率が 0.60 を下回った症状 3 症状を含む症例について不一致の原因を検討した。今回の検討では、主な原因に「**医薬品名の誤検出**」や「**不適切なコードの付与**」、「**否定や仮定表現の誤検出**」が挙げられた。

「**医薬品名の誤検出**」や「**不適切なコードの付与**」については「R52.9 疼痛」で多くみられた。今回使用した S 情報には、「痛み 止め」や「神経 痛 の 薬」のように「(症状) + 止め」「(症状) + の + 薬」の形式で医薬品が表現されているものがあったため、システムがこれらを誤って症状として認識した結果「**医薬品名の誤検出**」が多くなったと考えられる。また、「手の甲 と 関節 が ピリピリ 痛み」のように、「手の甲」「関

節」という部位を示す単語が「痛み」という症状を修飾している場合、検索ルールに部位の情報がなければシステムは誤って「R52.9 疼痛」のコードを出力する。このような「**医薬品名の誤検出**」「**不適切なコードの付与**」による誤検出は除外ルールの設定や検索ルールの追加により回避可能であり、改善すべき点として考えられた。

一方、「**否定や仮定表現の誤検出**」は「R42 めまい」と「R26.0 よろめき歩行」で多かった。その原因として、耳鼻科の処方箋を多く応需している薬局の薬歴データを使用したことが考えられる。耳鼻科の患者にはめまいやふらつきを訴える患者が多いと考えられ、薬剤師が患者に原疾患の経過を尋ねた結果、「眩暈はない」「フラツキはよくなった」などと記載した S 情報が多かったのではないかと推察された。

今回作成したシステム (ICD-10) では、このような「**否定や仮定表現の誤検出**」はルールの書き換えだけでは対応困難である。具体的には、否定であれば否定の表現だけに特化したアノテーションコーパス (様々な表現に対して否定のラベルが振ってある辞書データ) を別個に用意し、テキストに存在する否定表現を検出する仕組みを作る必要がある。しかしながら、現状、医療分野においてはこのようなアノテーションコーパスはほとんど存在しない⁵⁷。また、現存するコーパスも診療録のような専門用語で記述された文章を素材としているので、本研究で取り扱っている患者の表現を含むテキストデータの分析には適さない。このため、否定や仮定表現の認識は本検討で用いた手法の技術的限界といえる。

今回、患者の表現の抽出・コーディングにはルールベースの手法を用いた。ルールベースは人工知能の基礎的な解析技術であり、人間が予め定めたルールに沿って機械が処理を実行するものである。実生活ではチャットボットなどに使用されている。ルールベースの特徴は、機械学習や深層学習と異なり、学習データを必要としないことにある。また、利点としてルールの作成や変更が容易でシステムの制御が簡便なことが挙げられる。一方、ルールベースの欠点として、少しでもルールから外れたものは処理不可能となること、ルールの追加は人間が手動で行う必要があり、取り扱うデータ量が増えるほどメンテナンスの手間が増えることが挙げられる。

ICD や MedDRA のコーディングは一つの文章に複数のコードを付与するため「マルチラベリングタスク」と呼ばれる。マルチラベリングタスクにおける機械学習の適用は、候補となるコードの数が膨大に存在すること、適切な教師データが十分量得られないことなどが課題として指摘されており、特に専門的な語彙の多い医療分野では機械学習の適用は困難と考えられている。日本語の模擬カルテデータに対する ICD-10 コーディングの性能を競ったワークショップ (NTCIR-12 MedNLPDoc) では、複数の手法のうちルールベースを用いた手法が最も性能が高かったことが報告されている (ルールベースに基づいた手法は F 値 0.23~0.35、機械学習に基づいた手法は F 値 0.05~0.33 を示した)⁵⁸。

以上のことから、本検討では患者の表現の抽出・コーディングに現時点で最も適切な方法をとったと考えた。

本検討の限界として、使用した薬歴の患者背景の偏りが考えられる。今回、検索ルールの作成とシステム（ICD-10）の性能評価には広島県の薬局 1 店舗のみのデータを使用した。当該薬局は特に耳鼻科を受診する者の来局が多く、作成した検索ルールがこれらの背景をもつ患者に過度に最適化されている可能性がある。そのため、他の地域の薬歴や、薬歴以外のテキストデータにもシステムが適用可能か検討する必要がある。

また、今回は 313 種類という限られた数の ICD-10 について検索ルールを作成しており、抽出可能な症状には限界がある。

加えて、医薬品の安全性評価への活用を考えた場合には、MedDRA をコーディングに用いることが理想的であるが、ICD-10 を用いた点は本検討の限界である。

上記の考察を踏まえ、第 4 章では検索ルールを MedDRA に書き換え、より正確に抽出ができるようルールを改訂し、さらに別のテキストデータへの適用可能性を検討する。

5. 小括

第 3 章では、薬局 1 店舗 1 年分の S 情報をもとに ICD-10 で検索ルールを作成し、これに基づいた患者の表現の抽出・コーディングシステム（ICD-10 版）を作成した。作業者とこのコーディング結果を比較すると、適合率 0.66、再現率 0.63、F 値 0.65 となった。システム（ICD-10）と作業者の結果が不一致となった主な原因として、否定や仮定表現の誤検出、医薬品名の誤検出、不適切なコードの付与が挙げられた。

第4章 副作用に関する患者の表現の抽出とコーディング

1. 目的

第4章では、第3章で作成した検索ルールを MedDRA の PT に書き換え、患者の表現の自動抽出・コーディングシステム (MedDRA 版) (以下、システム (MedDRA) と表記する) を作成した。これを薬歴 14 店舗 10 年分の S 情報に対して実行し、作業者のコーディング結果と比較することで性能評価を行い、見出された課題に対しては検索ルールの改訂を行った。さらに、改訂前後の検索ルールを第1章で収集したクラウドソーシングのデータにそれぞれ適用し、システム (MedDRA) が薬歴以外のテキストデータにも適用可能かを評価した。

2. 方法

2.1. 薬歴データの収集とデータセットの作成

株式会社ホロン (すずらん薬局グループ) が経営する広島県内の保険薬局 14 店舗の電子薬歴データを収集した。データの対象期間は 2006 年 4 月 1 日から 2016 年 8 月 31 日までとした。このうち特に注意すべき副作用が多いと考えられるハイリスク薬[‡]の処方例を対象とし、さらに S 情報を 1 文毎に分割するなどの前処理を行った。具体的には次に示す 5 段階で実施した。

- 1) ハイリスク薬処方症例 S 情報をテキストエディタに貼り付ける
- 2) 表記の統一と文の分割
 - ① 「:」 「;」 「.」 「Et.」 をスペースに置換
 - ② 「(-)」の後ろに句点を挿入
 - ③ 「!」 「?」 を句点に変換
 - ④ 一文ごとに分割
 - ⑤ 句点の後ろに改行を挿入
 - ⑥ 空白行を削除
 - ⑦ 文頭のスペースを削除

[‡] 診療報酬情報提供サービスが提供する「特定薬剤管理指導加算等の算定対象となる薬剤一覧【2017 年3月12日版】」に 収載されている 3,216 剤をハイリスク薬と定義した。

- 3) キーワードによる除外
- 4) 重複文の削除
- 5) テキストデータを処理可能なサイズ（10 万行ごと）に分割

今回、薬歴データが膨大に存在し、その中には副作用の症状と関係のない文も多数存在したため、一度検索ルールを適用し、何らかのコードが付与された文のみを以降の過程で使用した。

まず、検索ルール中の ICD-10 コードを MedDRA[§]の PT で書き換えた。（出力されるコードから ICD-10 から MedDRA に変更されたのみで、表現の抽出に使用するルールに変更はない。）

この検索ルールを前項の前処理で抽出された文に適用し、キーワード抽出と目視による抽出で更にデータを絞り込んだ。具体的な手順は以下の通りである。この操作によって抽出された文を実験用のデータセットとし、以降の過程で用いた。

- 1) 前処理したテキストデータに MedDRA で書き換えた検索ルールを適用する。
- 2) 2)で MedDRA を付与された文のうち、出現頻度上位の MedDRA を含む文を選択
- 3) キーワードを含む文を抽出
- 4) 副作用が発生している可能性が高い文を目視で絞り込み

2.2. 患者の表現の抽出と検索ルールの改訂

MedDRA で書き換えたルールの性能を評価するために、前項で作成した実験用のデータセットに対して作業者による MedDRA コーディングとシステムによる MedDRA コーディングを行い、作業者とシステムのコーディング結果を比較した。作業者によるコーディングは副作用に関する症状のみを対象とし、患者の原疾患など症状ではあるが副作用とは考えにくい表現についてはコーディング対象外とした。

なお、作業者には実務で MedDRA の使用経験のある薬剤師 2 名を採用し、2 名は独立して作業を行った。また、2 者間の一致率を Cohen⁵⁹ の Kappa を用いて確認した。2 名で不一致となったものについては協議を行い、最終的な付与コードを決定した。

評価は 1 件のデータ全体（一文ごと）の一致で行い、評価指標には適合率、再現率、F 値を使用した。作業者とシステム（MedDRA）でコーディング結果が不一致となったものについては、その原因を次の 6 つに分類した。

[§] MedDRA/J ver21.0を使用した。

1. 否定や仮定表現の誤検出

実際には発生していない事象に MedDRA を付与した。

2. 検査項目/医薬品名の誤検出

検査項目または医薬品名として用いられる表現に誤って MedDRA を付与した。

3. 副作用と関係のない語の誤検出

症状とは無関係の表現や患者本人とは別の人物に発生した事象、症状ではあるが原疾患などの副作用とは関係のない表現に誤って MedDRA を付与した。

4. 文脈の解釈が必要な表現

文脈全体を通した解釈がなければ一つの MedDRA に決めることができず不一致となった表現。たとえば、「ふらふら」は考え得る MedDRA が複数存在するため、システムでは候補となる全ての MedDRA を付与するが、人は文脈から一つの MedDRA を決定するため不一致となる。

5. 偽陰性

本来 MedDRA を付与すべき表現をシステムが見逃した。

6. 不適切なコードの付与

表現の抽出は行われているが対応させた MedDRA が不適切だった。

6つの原因のうち、検索ルールの修正で対応可能な「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」「5. 偽陰性」「6. 不適切なコードの付与」については検索ルールの追加・変更および除外ルールの設定を行った。

たとえば、「痛み止め」の「痛み」が症状として誤検出される（「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」）、「のどが痛い」のような部位を伴う疼痛に対して誤ったコードが付与される（「6. 不適切なコードの付与」）といったケースに対しては除外ルールを設定した。

また、「ふらふら」のように複数の症状との関連が想定される表現に関しては、「浮動性めまい」「体位性めまい」「歩行障害」「異常感」といった考え得る MedDRA がすべて付与されるようにルールを変更した。

改訂した検索ルールを再度データセットに適用し、ルール改訂の前後でシステム（MedDRA）の性能を比較した。

2.3. 他テキストデータへの適用と性能評価

改訂した検索ルールが薬歴以外のテキストデータにも適用可能か検討するため、第1章のクラウドソーシングで収集したデータのうち MedDRA にない表現を含む回答 581 症例を一文ごとに分割したデータセットを作成し、作業者による MedDRA の PT へのコーディングとシステム (MedDRA) によるコーディングの結果を比較した。

なお、作業は前項までと同様の2名が独立して行い、2者間の一致率を Kappa で確認した。2名で不一致となったものについては協議を行い、最終的な付与コードを決定した。

性能評価には適合率、再現率、F 値を用い、評価は1件のデータ全体 (一文ごと) の一致で行った。作業者とシステム (MedDRA) で不一致となったものについては、2.2 ルールの改訂と同様に理由を次の6つのいずれかに分類した。

1. 否定や仮定表現の誤検出

実際には発生していない事象に MedDRA を付与した。

2. 検査項目/医薬品名の誤検出

検査項目または医薬品名として用いられる表現に誤って MedDRA を付与した。

3. 副作用と関係のない語の誤検出

症状とは無関係の表現や患者本人とは別の人物に発生した事象、症状ではあるが原疾患などの副作用とは関係のない表現に誤って MedDRA を付与した。

4. 文脈の解釈が必要な表現

文脈全体を通した解釈がなければ一つの MedDRA に決めることができず不一致となった表現。

5. 偽陰性

本来 MedDRA を付与すべき表現をシステムが見逃した。

6. 不適切なコードの付与

表現の抽出は行われているが対応させた MedDRA が不適切だった。

3. 結果

3.1. 使用した薬歴データの背景

薬歴 14 店舗 10 年分の S 情報のうち、期間中に記録された S 情報は合計で 2,237,117 症例、うちハイリスク薬処方症例の S 情報は 737,414 症例であった。今回データセットの作成に使用した薬歴の診療科は多岐に渡っていた。

3.2. データセットの作成

ハイリスク薬処方症例の S 情報を一文ごとに分割し、重複を削除するなどの操作を行った結果、723,030 文が抽出された。これに検索ルールを適用したところ、251,726 文が 1 つ以上の MedDRA を付与された。付与された MedDRA の総数は 316,271 件、MedDRA の種類は 293 種類であった。出現頻度上位 50 位の MedDRA を含む文に対し、キーワード抽出および目視による選別を行った結果、最終的に 1,702 文が実験用のデータセットとして得られた。

3.3. 検索ルールの改訂と改訂前後のシステム性能の比較

第 3 章で作成した ICD-10 の出力コードを MedDRA に書き換えた結果、270 種類の MedDRA について検索ルールが作成された。ICD-10 での検索ルールよりコード数が減少しているのは、ICD-10 では別のコードであったものが MedDRA では 1 つの PT として集約されるものが存在したためである（例：ICD-10 では「インフルエンザ B 型」「インフルエンザ A 型」「インフルエンザ」とそれぞれ別のコードが割り当てられていた検索ルールは、MedDRA では 1 つの「インフルエンザ」の検索ルールとして集約された）。

検索ルール改訂前のシステムの性能評価の結果、1,702 文の実験用データセットに対し、作業者は 1,679 文、システム（MedDRA・改訂前）は 1,690 文に MedDRA をコーディングした。一致したデータは 791 文あった。適合率は 0.47、再現率は 0.47、F 値は 0.47 となった。なお、Kappa は 0.86 となり作業者 2 名の結果は概ね一致しているものと考えた。

作業者とシステム（MedDRA・改訂前）の結果が不一致となった 911 文について MedDRA ごとに原因の分類を行った結果、1,251 件の理由が抽出された。不一致の原因としては「6. 不適切なコードの付与」が最も多く（508 件、40.6%）、「5. 偽陰性」（376 件、30.1%）、「3. 副作用と関係のない語の誤検出」（181 件、14.5%）がこれに続いた。

「6.不適切なコードの付与」の例では、「お腹 が グルグル」の「グルグル」に対しシステムが「回転性めまい」とコードしたもの、「舌 が 痺れた」の「痺れた」だけをシステム（MedDRA・改訂前）が認識したものなど、部位の情報が検索ルールに存在しないため、誤った MedDRA が出力されていた。

「5. 偽陰性」の例では「トイレ が 近く なっ た」（頻尿）、「ハイ に なっ てしまおう」（多幸気分）などの語が検索ルールに存在せず、システム（MedDRA・改訂前）が正しく MedDRA を出力できなかった。

「3. 副作用と関係のない語の誤検出」の例では、「わかり ませ ん」に対しシステム（MedDRA・改訂前）が誤って「記憶錯誤」として出力したもの、「亡くなっ た 主人の」のように患者本人とは別の人物に発生した事象に対し誤って「死亡」の MedDRA を付与したケースなどがみられた。

不一致となったもののうち、検索ルールの修正で対応可能な原因「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」「5. 偽陰性」「6. 不適切なコードの付与」が占める割合は 76.6%となった。これらについて検索ルールの改訂を行い、最終的に 358 種類の MedDRA について検索ルールが作成された。

検索ルール改訂後のシステムの性能評価の結果、1,702 文の実験用データセットに対し、システム（MedDRA・改訂後）は 1,680 文に MedDRA をコーディングした。作業者と一致したデータは 1,201 文あった。適合率は 0.71、再現率は 0.72、F 値は 0.72 となった。

不一致となった 501 文について MedDRA ごとに原因の分類を行った結果、539 件の理由が抽出された。ルール改訂前と比較すると、不一致の原因は全体で 1,251 件から 539 件と 712 件（56.9%）減少していた。また検索ルールの修正を行った 3 つの原因について内訳をみると、「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」は 74 件から 7 件（90.5%減少）、「5. 偽陰性」は 376 件から 31 件（91.6%減少）、「6. 不適切なコードの付与」は 508 件から 13 件（97.4%減少）に減少していた。「1. 否定や仮定表現の誤検出」「3. 副作用と関係のない語の誤検出」もそれぞれ 95 件から 50 件（47.3%減少）、181 件から 115 件（36.5%減少）に減少した。一方、「4. 文脈の解釈が必要な症状」は 17 件から 323 件まで増加していた。

「4. 文脈の解釈が必要な症状」の例として、医薬品名の情報から貼付剤による適用部位の症状とわかるもの、精神的に面倒であるという意味の「しんどい」をシステム（MedDRA・改訂後）が「疲労」と出力したもの、「動機」（動悸）のような書き間違いをシステム（MedDRA・改訂後）が検出しなかったものなどが挙げられた。

3.4. クラウドソーシングで収集したデータへの適用可能性

第1章のクラウドソーシングで収集したデータのうち、MedDRA にない表現で記述された 581 症例を一文ごとに分割して 757 文のデータセットが得られた。

757 文のデータセットに対し、作業者は 683 文に MedDRA をコーディングした。作業者 2 名の一致については Kappa が 0.81 となり、概ね一致したものと考えた。

一方、システムは改訂前の検索ルールでは 514 文、改訂後の検索ルールでは 621 文に MedDRA をコーディングした。作業者とシステムのコーディング結果が一致したものは改訂前の検索ルールでは 230 文、改訂後のルールでは 430 文であった。これらから性能評価を行うと、改訂前の検索ルール適用時の適合率、再現率、F 値は 0.45、0.34、0.38 となった。一方、改訂後のルール適用時の適合率、再現率、F 値は 0.69、0.63、0.66 となり、改訂前の検索ルールを適用した場合よりも性能が改善された。

改訂前・改訂後それぞれの検索ルールを適用した場合について、MedDRA ごとに不一致の原因を分類した結果、改訂前の検索ルールでは 745 件、改訂後のルールでは 417 件の原因が抽出された。両者を比較すると、「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」は 30 件から 3 件 (90.0%減少)、「5. 偽陰性」は 419 件から 203 件 (51.6%減少)、「6. 不適切なコードの付与」は 171 件から 82 件 (52.0%減少) と改訂前よりも改訂後で件数が減少していた。「3.副作用と関係のない語の誤検出」についても 94 件から 57 件 (39.4%) と減少していた。一方、「1. 否定や仮定表現の誤検出」は改訂前・改訂後ともに 20 件と件数が変わっておらず、「4. 文脈の解釈が必要な症状」については改訂前が 11 件であったのが改訂後では 52 件に増加していた。

「5. 偽陰性」の症例の中には、「フツツ」のように症状が半角カタカナで記述されていたためにシステムがコードを出力しなかったものがあった。

「6. 不適切なコードの付与」の例として、頭皮のかゆみを「ムズムズするような」と形容している文に対し、システムが「ムズムズ」を「アカシジア」と認識していた。

また、「4. 文脈の解釈が必要な症状」の例として、作業者は「痛み」に対し、その前の「患部に塗ったら」の情報を参考に「適用部位疼痛」を、他の例では文全体の内容から意味を推測し「夢遊症」のコードを付与したが、いずれもシステム (MedDRA・改訂後) は文脈の情報を認識できず、異なる MedDRA を出力していた。

4. 考察

第4章では、第3章（＜ICD-10・薬歴システムの構築＞）で作成した検索ルールをMedDRAのPTに書き換え、患者の表現の自動抽出・コーディングシステム（MedDRA版）を作成した（＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂前）＞）。これを薬歴14店舗10年分のS情報に対して実行し、作業者のコーディング結果と比較することで性能評価を行い、見出された課題に対して検索ルールの改訂を行った（＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂後）＞）。さらに、改訂前後の検索ルールを第1章で収集したクラウドソーシングのデータにそれぞれ適用し、システム（MedDRA）が薬歴以外のテキストデータにも適用可能かを評価した。

本章では14店舗10年分の薬歴のS情報からハイリスク薬の処方症例のみを対象に目視による選別を含めた絞り込みを行い、最終的に1,702文のデータセットを作成した。以降はこのデータセットを用いてルールの改訂と性能評価を行った。

＜ICD-10・薬歴システムの構築＞から＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂前）＞にかけて、検索システムを総合的に評価する指標であるF値は0.65から0.47まで低下した。この理由としては次の二点が考えられる。

第一の理由は対象データを1薬局の薬歴から14薬局に変更したことである。＜MedDRA・薬歴システムの構築＞で使用する1,702文のデータセットは多段階での抽出や重複の削除等の作業を行っており、どの店舗の患者の症例に由来するかは遡及することができないが、提供元である薬局の特徴から、耳鼻科患者が多い＜ICD-10・薬歴システムの構築＞よりは診療科の偏りが少なかったものと思われる。これにより、より幅広い疾患領域の表現が得られ、その中には＜ICD-10・薬歴システムの構築＞の対象データに存在しなかったものが多数あったために、検索ルールが対応できず性能が低下したと考えられる。

第二の理由は作業者のコーディングの基準をすべての症状へのコーディングから副作用に関係する症状のみに限定したことである。＜ICD-10・薬歴システムの構築＞ではすべての症状の抽出と紐付けを目的としていたが、それ以外は副作用に関する症状のみを抽出・紐付けの対象とした。このため、システムが患者の原疾患にコードを付与した場合、＜ICD-10・薬歴システムの構築＞では「一致」と評価されるが＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂前）＞では作業者はコーディングしていないので「不一致」となり、結果として性能が低く出たものと考えられる。

本章では、不一致の6つの原因のうち、「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」「5. 偽陰性」「6. 不適切なコードの付与」に対し検索ルールの改訂を行った。

改訂後の検索ルールを評価した＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂後）＞では、F値は0.47から0.72まで改善していた。また、不一致の原因は全体で1,251件から539件と712件（56.9%）減少していた。また検索ルールの修正を行った3つの原因について内訳を見ると、「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」は74件から7件（90.5%減少）、「5. 偽陰性」は376件から31件（91.6%減少）、「6. 不適切なコードの付与」は508件から13件（97.4%減少）に減少していた。これら3つの原因が大幅に減少していたことから、ルールの改訂が正しく行われ、性能の改善につながったと考えられる。

一方で、「4. 文脈の解釈が必要な症状」は17件から323件まで増加していた。この原因は、「5. 偽陰性」を改善するために検索ルールを追加・修正したこと、「6. 不適切なコードの付与」の改善のために候補と考えられるMedDRAを全て出力するようにルールを修正したことにより、誤ったコードが付与される可能性が高くなったためと考えられる。具体的には、「5. 偽陰性」を改善するため「しんどい」が「疲労」と出力されるように検索ルールを追加すると、精神的に面倒であるという意味の「しんどい」も誤って出力されるようになる（これは前後の語から文脈を考慮しないと正誤の判断ができない）。また「6. 不適切なコードの付与」の改善のために「ふらふら」に対して「浮動性めまい」や「異常感」などの複数のMedDRAを出力するように検索ルールを改訂すると、これらの語が含まれる文に対してシステムは複数のMedDRAを付与するようになり、作業者の結果とは不一致になる。

同様の傾向はクラウドソーシングのデータの場合でも見られた。改訂前のルールを適用した＜MedDRA・薬歴システムの応用（改訂前）＞に比べて、改訂後のルールを適用した＜MedDRA・薬歴システムの応用（改訂後）＞では不一致の原因が全体で減少し、「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」「5. 偽陰性」「6. 不適切なコードの付与」の件数も減少していた。その一方で「4. 文脈の解釈が必要な症状」は11件から52件に上昇していた。

患者の表現の抽出・紐づけにおける作業効率を考えた場合、「4. 文脈の解釈が必要な症状」が増えることは、システム処理後の人間による精査の手間が増えることに繋がるが、患者の表現を収集するという本研究の目的を考えた場合には「5. 偽陰性」の削減を優先すべきと考える。今回使用した手法では「4. 文脈の解釈が必要な症状」を改善することは難しいが、単語間の関係性を考慮したより高度の自然言語処理技術を取り入れることができれば偽陰性を改善しながら精査の手間を減らすことが可能である。この点は今後の課題としたい。

不一致となったデータの改善可能性に関して考察すると、＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂前）＞および＜MedDRA・薬歴システムの応用（改訂前）＞の不一致の原因のうち検索ルールの修正で対応可能な「2. 検査項目/医薬品名の誤検出」「5. 偽陰性」「6. 不適切なコードの付与」が占める割合はそれぞれ76.6%、83.2%であった。これは、新しい

テキストデータにシステムを適用した場合、不一致の原因のおよそ 7～8 割は検索ルールの修正で対応可能であることを示唆している。

対象データを変更した場合のシステムの適用可能性という点で＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂前）＞と＜MedDRA・薬歴システムの応用（改訂前）＞、＜MedDRA・薬歴システムの構築（改訂後）＞と＜MedDRA・薬歴システムの応用（改訂後）＞の性能をそれぞれ比較すると、薬歴からクラウドソーシングのデータに変更することで若干 F 値が低下したものの（0.47 から 0.38、0.72 から 0.66）、大幅な性能の低下は見られなかった。また、どちらの場合も適合率より再現率が低下しており、検討④および⑤の不一致の原因として最も多かったのは「5. 偽陰性」であった。これは、クラウドソーシングのデータ中に薬歴データにない表現が多数存在し、薬歴をベースに作成した検索ルールでは対応できずに取り逃しが増加したためと考えられる。

上記を総合すると、不一致となったデータについてはルール修正の手間はかかるがそのほとんどを解決できること、対象データを変えると若干性能は落ちるものの良好な数値を保っていることから、作成したシステムは様々な情報源に対して適用可能であると評価できる。今回、クラウドソーシングのデータを用いた検討では、検索ルールは薬歴のデータに沿って改訂したものを使用しており、クラウドソーシングのデータに対して最適化は行っていない。今後、今回の結果をもとに、クラウドソーシングのデータに対しても適切に MedDRA の付与が行えるように検索ルールを改訂することで、システムの性能をさらに改善することが可能と考えられる。

今回、「プツツ」のように半角カタカナで書かれたものや「動悸」を「動機」と誤って入力したものなどについては、システムが正しいコードを出力できない例が見られた。前者については検索ルールの追加で対応が可能であるが、後者のように意図しない誤入力・誤変換は完全に認識することは難しい。

日本語はひらがな、カタカナ、漢字など複数の文字を組み合わせた表現が特徴であり、英語等の言語と比較して表記ゆれが発生しやすい。また、漢字は表意文字であるため、「低血糖」の「血」を誤って認識した例のように、システムが本来の用法と異なる区切りを行って全く別の意味に解釈する誤りが起きる可能性が高いと考えられる。

このような言語上の特徴により、日本語での医療テキストの自然言語処理、とりわけ曖昧性の高い患者の表現の処理は解決が困難な課題が多いと考えられ、本検討ではその一端を明らかにできたものとする。今後は、表記ゆれを効率的に吸収する方法や文脈を考慮した構文解析等のより高度な自然言語処理技術を組み合わせての検討が必要である。

また、今回作成した検索ルールは MedDRA の種類で最終的に 358 件となったが、これは現在の MedDRA ver.21.1 の PT 数 (23,389 件) のおよそ 1.5%であり、検索ルールの網羅性の低さは課題である。今後、他の薬局の薬歴や副作用報告、企業のくすり相談窓口の対応記録など、様々なデータセットにシステムを適用し、検索ルールの改訂を重ねることで、抽出可能な症状の充実を図ることが必要である。全ての MedDRA を網羅することは現実的に考えにくい、例えば重大な副作用の初期症状に焦点を置いて検索ルールを充実させていくことで、実臨床での利用可能性を高めることが可能と思われる。

今回、システムの性能評価は作業者の結果をゴールドスタンダードと仮定して行った。しかし、人間の抽出・紐づけが必ずしも正しいとは限らず、システムの性能を適切に評価できていない可能性は否定できない。特に今回は症状に関する情報のみから作業を行い、服用薬や年齢、性別などの患者背景となる情報はシステムにも人間にも与えられていない。このため、通常の副作用報告の処理の場合よりも限られた内容での判断が求められ、人間が適切な MedDRA を付与できなかった可能性がある。本研究では予めこの限界を認識し、作業員 2 名での一致率を確認した。結果的に薬歴とクラウドソーシング何れの検討でも Kappa が 0.80 を上回っていたことから、今回は人間の結果に一定の妥当性があると考えた。今後は患者背景など他の情報も加味した上で検討を行うべきか考慮する必要がある。

5. 小括

第 4 章では、第 3 章で作成した検索ルールを MedDRA の PT に書き換え、患者の表現の自動抽出・コーディングシステム (MedDRA 版) を作成した。薬歴 14 店舗 10 年分の S 情報に対するシステム (MedDRA) の性能評価を行い、見出された課題に対して検索ルールの改訂を行った。さらに、改訂前後の検索ルールを第 1 章で収集したクラウドソーシングのデータにそれぞれ適用し、システム (MedDRA) が薬歴以外のテキストデータにも適用可能かを評価した。

改訂後の検索ルールでは薬歴とクラウドソーシングいずれのデータに対しても 0.7 前後の F 値で副作用に関する患者の表現の抽出・コーディングが行えることがわかった。また、作成したシステムは対象データを変えることにより若干性能は落ちるものの良好な数値を保っており、不一致となったデータについてもルール修正の手間はかかるがそのほとんどを解決できることから、様々な情報源に対して適用可能であると評価できた。

第5章 副作用に関する患者の表現の辞書化

1. 背景と目的

第5章では、第4章までに対象とした患者の表現に MedDRA の PT を対応させた辞書『P-MedDRA』を作成した。

2. 方法

2.1. 辞書データの作成

以下の2つの情報源から収集した患者の表現について表記ゆれを整理し、重複を削除した。なお、同じ表現でも別の MedDRA に紐づく場合は別個の語として取り扱った。

- 第1章のクラウドソーシングで収集し、第4章で作業員による MedDRA コーディングを実施したデータセット (752 文)
- 第4章で薬局薬歴データから収集し、作業員による MedDRA コーディングを実施したデータセット (1,702 文)

これに以下の語彙を追加し、最終的な辞書データとした。

- 第2章で収集した方言 (619 語)

2.2. 語の分布

本研究でどのような症状に関する患者の表現が集まりやすかったのかを調べるため、作成した『P-MedDRA』の収載語彙のうち方言を除いた語について、MedDRA の SOC (System Organ Class; 器官別大分類) ごとの割合を算出した。一つの PT に対し複数の SOC が該当する場合には Primary SOC を選択した。また、参考データとして、英 MSSO が発表している Patient-Friendly Term List¹⁶ (本稿執筆時点で 1,440 語が公開されている) についても同様に SOC ごとの割合を算出した。

3. 結果

3.1. 『P-MedDRA』の作成

クラウドソーシングからは 798 語、薬歴からは 1,322 語が得られた。それぞれで得られた患者の表現について表記のゆらぎや重複を削除すると、クラウドソーシングでは 593 語、薬歴では 496 語となった。さらに全体で重複する語を削除し、1,022 語が『P-MedDRA』に収載された。これらに方言 619 語を加え、最終的に 1,641 語が『P-MedDRA』の全データとなった。

また、得られた表現の中には、MedDRA に対応する PT がないと判断された語があった。クラウドソーシング由来の表現では 593 語中 11 語（1.9%）、薬歴データ由来の表現では 496 語中 5 語（1.0%）が MedDRA でコーディングできなかった。

3.2. 語の分布

『P-MedDRA』に収載した患者の表現は 21 種類の SOC に分布していた。出現頻度上位 5 つまでの SOC は、『P-MedDRA』では「神経系障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」「胃腸障害」「皮膚および皮下組織障害」「精神障害」、Patient-Friendly Term List では「胃腸障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」「精神障害」「神経系障害」「筋骨格系および結合組織障害」となり、5 つ中 4 つの SOC はどちらにおいても高い頻度で出現していた。このうち「神経系障害」と「皮膚および皮下組織障害」は『P-MedDRA』での出現頻度が Patient-Friendly Term List の場合より 5%以上上回っていた。

「神経系障害」に該当する語では「傾眠」「浮動性めまい」「感覚鈍麻」、「皮膚及び皮下組織障害」に該当する語では「紅斑」「発疹」「皮膚びらん」などの PT に紐づく患者の表現が多かった。

一方、Patient-Friendly Term List でみられた SOC のうち「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」「妊娠、産褥および周産期の状態」「製品の問題」「先天性、家族性および遺伝性障害」は『P-MedDRA』ではみられなかった。

4. 考察

第 5 章では、これまでに収集した患者の表現を整理し、MedDRA の PT を対応させた辞書『P-MedDRA』を作成した。

クラウドソーシングのデータセット 752 文からは 798 語（重複を削除すると 593 語）、薬歴のデータセット 1,702 文からは 1,320 語（重複を削除すると 496 語）が得られ、全体の重複を削除すると 1,022 語となった。これに方言 619 語を加え、最終的に 1,641 語が『P-MedDRA』のデータとして収載された。また、『P-MedDRA』には、作業者が MedDRA をコーディングできなかった患者の表現がクラウドソーシング由来では 593 語中 11 語（1.9%）、薬歴データ由来では 496 語中 5 語（1.0%）みられた。

日本語で患者の表現の収集と辞書化を実施した研究は本研究が初めてであるため、『P-MedDRA』の収載語彙数や内容について直接比較可能な事例は存在しないが、参考として MSSO が発表した Patient-Friendly Term List の内容と比較した。

Patient-Friendly Term は本稿の執筆時点で 1,440 語が公開されており、そのすべてが MedDRA の LLT として MedDRA に収載されている。本研究で作成した『P-MedDRA』は MedDRA の LLT にない患者の表現のみを対象としたことから、Patient-Friendly Term とは異なる語を新たに 1,641 語収集できたことになる。

さらに、『P-MedDRA』では（対応コードなし）に分類された表現が 1~2%程度存在した。これらは、今回収集した患者の表現のうち、人間が対応する MedDRA を紐づけられなかったものである。このような表現が存在した理由については 2 つの可能性が考えられる。1 点目は、第 4 章の考察で述べたように、人間が限られた情報下で MedDRA への紐づけを行ったため十分な医学的判断ができず MedDRA を対応づけられなかったことである。通常の副作用報告では MedDRA に紐づけられる表現であっても、本研究のように原疾患や服用薬、年齢などの患者背景の情報が不足している状態では適切なコードが思い浮かばなかった可能性は否定できない。2 点目は、現在の MedDRA の医学的概念では説明のできない患者独特の表現が得られたことである。服用薬と原疾患の情報に関しては、今回、抽出・紐づけの作業においては使用していないが、クラウドソーシングのデータでは服用医薬品、薬歴のデータでは服用薬・併用薬・（一部）原疾患の情報が得られている。今後は、これらの情報を加味した上で人間が MedDRA に紐づけることが可能であるか検証した上で、今後患者の表現を『P-MedDRA』に収載するにあたり症状以外にどの程度の情報を合わせて考慮すべきか検討が必要である。

なお、今回『P-MedDRA』を作成するにあたり表記ゆれの統一を行ったが、明確なゆらぎの許容範囲を定められなかったことは本研究の限界である。収集した患者の表現をそのまま全て収載した場合、臨床で使用する際に選択肢が増え使いにくくなる可能性があるため、語の統一は必要と考えられる。Patient-Friendly Term List においては、「Nausea」「Nauseated」「Nauseous」（悪心）や「Hot flashes」「Hot flush」「Hot flushes」（ほてり）をそれぞれ別の語として収載しており、ある程度のゆらぎを許容しながら表記ゆれの処理を行っているものと思われる。しかし、語の統一基準やゆらぎの許容範囲については

不明である。そのため、本来であれば複数名が語の整理を行い、その一致を見ると共に協議を行って語の統一基準を定めることが理想的である。今回は時間の制約上筆者 1 名が経験に基づいて整理を行ったが、今後、様々な情報源から患者の表現を収集する際には、臨床での利便性も考慮し表記ゆれの処理について予め明確な基準を設け、複数名で作業を行う必要がある。

5. 小括

第 5 章では、第 4 章までに収集した患者の表現を整理し『P-MedDRA』として辞書化した。表記のゆらぎの統一や重複の削除を行い、最終的に 1,641 語が『P-MedDRA』のデータとなった。収載された語のうち、MedDRA に対応する語がない患者の表現の 1~2%みられた。また、収載語の分布を MedDRA の SOC レベルでみると、様々な分野の症状について患者の表現が集められており、今回用いた情報源では特に「神経系障害」と「皮膚および皮下組織障害」に関する表現が集まりやすいことがわかった。

第6章 作成した辞書データの有用性の検討

1. 背景と目的

副作用に関する患者の表現は、患者自身による副作用の早期発見・重篤化回避やセルフモニタリングの促進に繋がることが考えられる。第6章では、プレアボイド報告**に記述されている患者の表現が『P-MedDRA』に含まれているかを確認することで、副作用の早期発見における患者の表現の活用に『P-MedDRA』が有用であるかを検討した。

2. 方法

2.1. 用いた情報源

「日本病院薬剤師会雑誌」第39巻第7号～第54巻第9号の「プレアボイド広場」に掲載されているプレアボイド報告のうち、副作用の重篤化を回避した事例で患者の症状が記載されているもの⁵⁹⁻⁹¹を対象とした。

なお、患者の症状については、薬剤師や看護師が医療用語で記述したものと患者自身の言葉をそのまま記載したと思われるものが混在していたが、明確に区別することができないため、本検討では記載されている症状全てを対象とした。

2.2. 評価

プレアボイド報告に記載されている患者の症状を抜き出し、まず MedDRA の LLT に完全一致する症状がないか検索した。MedDRA に完全一致する語がなかった症状について、『P-MedDRA』に当てはまる語が存在するかを確認した。

** プレアボイド報告は、日本病院薬剤師会が提唱し収集している薬学的患者ケアの実践結果に基づく成果報告の呼称である。薬学的ケアの実践により副作用、相互作用、治療効果不十分などの患者の不利益を回避、あるいは軽減した事例について、年間数千件のプレアボイド報告が集積されている。

3. 結果

本検討では 81 症例 172 症状のプレアボイド報告が対象となった。このうち、MedDRA の LLT に完全一致した症状が 107 件 (62.2%)、MedDRA にない 65 件の症状のうち、『P-MedDRA』に同一の語が存在した症状は 9 件 (5.2%)、類似の語が存在した症状は 41 件 (23.8%)、『P-MedDRA』に全く存在しなかった症状が 15 件 (8.7%) であった。

4. 考察

本検討では、プレアボイド報告に記述されている患者の表現が『P-MedDRA』に含まれているかを確認することで、副作用の早期発見における患者の表現の活用に『P-MedDRA』が有用であるかを検討した。81 症例 172 症状について検討を行った結果、MedDRA の LLT と完全一致した症状が 107 件 (62.2%) で、MedDRA にない 65 件の症状のうち、『P-MedDRA』に同一の語が存在した症状は 9 件 (5.2%)、類似の語が存在した症状は 41 件 (23.8%)、『P-MedDRA』に全く存在しなかった症状が 15 件 (8.7%) あった。

本研究で作成した『P-MedDRA』は、患者の表現に MedDRA の PT を紐づけたものであり、既存の MedDRA の用語体系に取り入れての使用を想定している。今回の結果では、81 症例の重篤な副作用の症状について、既存の MedDRA で 6 割程度網羅可能であるのが『P-MedDRA』の使用により 9 割まで可能となった。これは、従来の用語体系ではカバーしきれない患者の表現を『P-MedDRA』を併用することで補完できる可能性を示している。今後、同様の症状が規制当局や製薬企業に報告された場合、『P-MedDRA』を参照することでより簡便に報告内容を MedDRA に標準化して共有することができ、適切な対応につながれる可能性がある。また、『P-MedDRA』を服薬指導時の患者への説明や薬剤情報提供書、添付文書の副作用欄の記述などに用いることで、患者がより理解しやすい言葉で副作用の説明を受けることにつながり、患者やその家族が副作用のセルフモニタリングを行う一助にもなると期待される。

今回検討に用いたプレアボイド報告は全国の病院から収集したプレアボイド報告のうち、特に共有すべきと考えられる事例をまとめたものである。報告元の医療機関や疾患領域が多岐に渡っていることから、情報の網羅性という意味では評価に適した資材であるといえる。一方で、個々のプレアボイド報告の内容は執筆者によって差異があり、患者の症状を薬剤師や看護師の所見として医療用語で記述した事例が散見された。MedDRA の LLT に一致する症状が全体の 6 割以上を占めたのはこのためと考えられる。また、今回評価に

用いたプリアボイド報告は主に重篤な副作用の回避事例が記述されたものであり、非重篤の副作用については評価を行えていない。

このように、重篤な副作用に関する評価に留まってはいるものの、副作用の早期発見やセルフモニタリングの促進における患者の表現の活用に『P-MedDRA』が有用である可能性が示唆された。

5. 小括

第6章では、プリアボイド報告に記述されている患者の症状が『P-MedDRA』に含まれているかを確認した。結果として、プリアボイド報告に記載されている患者の表現の約9割は『P-MedDRA』と既存のMedDRAで網羅可能であった。非重篤の副作用については十分に評価を実施できていない可能性があるものの、本研究で収集した患者の表現は、患者自身による副作用の早期発見やセルフモニタリングに有用であると考えられた。

総括

本研究では、複数の情報源から副作用に関する患者の表現を収集・抽出する方法を検討した。さらに、収集した患者の表現を『P-MedDRA』として辞書化し、臨床現場に活用する方策を検討した。

第1章では、クラウドソーシングを用いて副作用に関する患者の表現を収集した。結果として、2週間で1,098症例の回答を取得し、うち581症例（52.9%）はMedDRAにない患者の表現を含むことがわかった。クラウドソーシングの限界として、15歳以下と60歳以上からの情報を得にくいこと、なりすましを完全には排除できないことなどが考えられたが、短期間で大量の情報を得られること、データ処理が容易であることなどから、本手法は患者の表現の情報源として有用であると考えられた。

第2章では、副作用の自覚症状に関する方言についてクラウドソーシングで調査を行った。結果として619語の方言が得られ、うち548語は既存辞典に存在しない用語であることがわかった。収集した方言の妥当性を確認するため、地域薬剤師に調査を行った結果、619語の方言のうち502語（81.1%）の使用実態が確認された。研究限界としてアクセントや世代、市区町村レベルでの方言の差異を考慮できていないなどがあるものの、約1週間の調査で実態のある方言を502語収集することができた。

第3章では、薬局1店舗1年分のS情報をもとにICD-10で検索ルールを作成し、これに基づいた患者の表現の抽出・コーディングシステム（ICD-10版）を作成した。作業者とシステムのコーディング結果を比較すると、適合率0.66、再現率0.63、F値0.65となった。作業者とシステム（ICD-10）の結果が不一致となった主な理由として、否定や仮定表現の誤検出、医薬品名の誤検出、不適切なコードの付与が挙げられた。

第4章では、第3章で作成した検索ルールをMedDRAのPTに書き換え、患者の表現の自動抽出・コーディングシステム（MedDRA版）を作成した。薬歴14店舗10年分のS情報に対するシステム（MedDRA）の性能評価を行い、見出された課題に対して検索ルールの改訂を行った。さらに、改訂前後の検索ルールを第1章で収集したクラウドソーシングのデータにそれぞれ適用し、システム（MedDRA）が薬歴以外のテキストデータにも適用可能かを評価した。

改訂後の検索ルールでは薬歴とクラウドソーシングいずれのデータに対しても0.7前後のF値で副作用に関する患者の表現の抽出・コーディングが行えることがわかった。また、作成したシステムは対象データを変えることにより若干性能は落ちるものの良好な数

値を保っており、不一致となったデータについてもルール修正の手間はかかるがそのほとんどを解決できることから、様々な情報源に対して適用可能であると評価できた。

第5章では、第4章までに収集した患者の表現を整理し『P-MedDRA』として辞書化した。表記のゆらぎの統一や重複の削除を行い、最終的に1,641語が『P-MedDRA』のデータとなった。収載された語のうち、MedDRAに対応する語がない患者の表現が1~2%みられた。また、収載語の分布をMedDRAのSOCレベルでみると、様々な分野の症状について患者の表現が集められており、今回用いた情報源では特に「神経系障害」と「皮膚および皮下組織障害」に関する表現が集まりやすいことがわかった。

第6章では、プレアボイド報告に記述されている患者の症状が『P-MedDRA』に含まれているかを確認した。結果として、プレアボイド報告に記載されている患者の表現の約9割は『P-MedDRA』と既存のMedDRAで網羅可能であった。非重篤の副作用については評価を行えていないものの、副作用の早期発見における患者の表現の活用に『P-MedDRA』が有用である可能性が示唆された。

本研究の成果は様々な場面での応用が考えられる。以下、第3章~第4章で作成した自動処理システムと第5章で作成した『P-MedDRA』の2つについてそれぞれ述べる。

まず、本研究で作成した患者の表現の抽出・紐づけの自動処理システムについては、行政や製薬企業の安全性部門での業務効率化や作業品質の平準化への応用が期待される。具体的には患者副作用報告および一般用医薬品の市販後調査で収集したデータを前処理的に整理する場面での応用が考えられる。PMDAは2019年度から患者副作用報告制度の本格的な運用を予定しており、今後患者が直接発信・記述した副作用報告が増加することが考えられる。患者の発する情報は、医療者が見逃しがちな情報を多分に含む可能性がある一方、雑多な情報も多いと考えられ、如何に効率的に情報を処理するか、また作業者間で発生する解釈の違いを如何に減らすかは重要な課題である。今回作成したシステムは、すべてのMedDRAに対応していない、文法構造や文脈の解釈ができないといった課題も多々あるものの、前処理的に「患者がどのような内容を訴えているのか」を知るには有用と考えられる。また、一般用医薬品の市販後調査では、患者からハガキ等により直接副作用報告を受け付けている。今後、セルフメディケーションの推進により一般用医薬品の利用が更に増加することが考えられ、患者からの報告を適切に収集・処理することは重要な課題である。このような場合にも、本研究の自動処理システムを前処理的に応用することで業務効率化・作業品質の平準化が期待できる。

加えて、第3章~第4章の検討を通じて、Twitterやオンラインコミュニティの投稿を自発報告として利用するための基礎的な知見も提供できたものとする。FDAはソーシャル

メディアに寄せられた有害事象情報を自発報告として取り扱うよう製薬企業に通達しており、特に米国においては自然言語処理を用いて患者が発信した情報から有害事象シグナルを検出する試みが活発に行われている。一方、日本では筆者の知る限り同様の研究はなく、電子カルテのような医療者が記述した情報を対象とした研究に留まっており、患者の表現を活用可能とするための知見の集積は重要である。自発報告が成立するには「患者識別情報（イニシャル、性別、年齢など）」「情報源」「副作用・感染症名」「被疑薬名」の4つが必要であるが、このうち本研究では「副作用・感染症名」の情報を患者の表現から抽出することを試みた。今後は、本研究で明らかとなった課題をもとに「副作用・感染症名」の情報を的確に抽出するシステムの開発や、「被疑薬名」「性別・年齢」など他の情報を組み合わせた高度な情報処理システムの開発なども期待される。

次に、『P-MedDRA』については、服薬指導時の患者への説明や薬剤情報提供書、添付文書の副作用欄の記述への応用が考えられる。これにより、患者がより理解しやすい言葉で副作用の説明を受けることにつながり、患者やその家族が副作用のセルフモニタリングを行う一助になるものと期待される。また、英国 Yellow Card Scheme に「Patient-Friendly Term」が活用された場合と同様に、患者副作用報告のフォームにおける検索候補として用いることも考えられる。前述の通り、日本においても今後患者から積極的に副作用報告を受けることが求められ、患者にとって使いやすい報告システムの整備は急務である。副作用報告システムの入力支援に『P-MedDRA』を活用することができれば、患者にとって使いやすい報告システムの作成に役立つものと思われる。

なお、当研究室では患者の自覚症状に基づき副作用の有無を確認するシステムを開発しており、症状を入力する際の検索候補に今回作成した辞書データを取り入れることで、より患者が検索しやすいシステムの提供に寄与することが期待される。（この点については現在薬局店頭およびインターネット上で調査を実施中である。）

本研究は、副作用に関する患者の表現の情報源としてクラウドソーシングや薬歴のS情報の利用可能性を初めて検討した。また、医療テキストから患者の表現を自動的に抽出しICD-10 および MedDRA に紐付ける手法を日本で初めて検討し、日本語の患者の表現を MedDRA に紐づけた用語集を初めて作成した。

本研究で作成した『P-MedDRA』やその過程で検討した方法を様々な場面に応用し、得られた知見を辞書の拡充や検索ルールの改訂などに還元していくことで、継続的に患者の表現を収集し臨床現場に共有する仕組みの確立が期待できる。

参考文献

1. Basch, E. *et al.* Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* (2006). doi:10.1016/S1470-2045(06)70910-X
2. Kuroi, K. *et al.* Prospective assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy due to weekly paclitaxel in patients with advanced or metastatic breast cancer (CSP-HOR 02 study). *Support. Care Cancer* (2009). doi:10.1007/s00520-008-0550-x
3. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. *Health Qual. Life Outcomes* (2006). doi:10.1186/1477-7525-4-79
4. 黒田寿美恵 & 秋元典子. 外照射療法を受けるがん患者のセルフケアに関する文献検討. *日本がん看護学会誌* **26**, 76–82 (2012).
5. Basch, E. The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. *N. Engl. J. Med.* (2010). doi:10.1056/NEJMp0911494
6. Avery, A. J. *et al.* Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK ‘Yellow card scheme’: Literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol. Assess. (Rockv)*. **15**, 1–234 (2011).
7. Zajecka, J. Discontinuation Symptoms after Treatment with Serotonin Reuptake Inhibitors: A Literature Review. *J. Clin. Psychiatry* **61**, 291–297 (2000).
8. Shoenberger, D. Letter to the Editor Discontinuing Paroxetine: A Personal Account. *Psychother Psychosom* **71**, 237–238 (2002).
9. Schifano, F. *et al.* Is there a recreational misuse potential for pregabalin? analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother. Psychosom.* **80**, 118–122 (2011).
10. Belaise, C., Gatti, A., Chouinard, V. A. & Chouinard, G. Patient online report of selective serotonin reuptake inhibitor-induced persistent postwithdrawal anxiety and mood disorders. *Psychother. Psychosom.* **81**, 386–388 (2012).
11. Sukkar, E. Searching social networks to detect adverse reactions. *Pharm. J.* (2015).
12. MedDRA MSSO. MedDRA.
13. JMO事業部, 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団. *ICH国際医薬用語集 (MedDRA) バージョン21.1 手引書*.
14. JMO事業部, 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団. *MedDRA データ検索及び提示 : 考慮事項 (Points To Consider) 公表版3.16 MedDRA Version 21.1 対応*.
15. MedDRA MSSO. MedDRA Points to Consider. Available at: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation?current>.

16. MedDRA MSSO. Patient-Friendly Term List. (2018). Available at: <https://www.meddra.org/patient-friendly-term-list>.
17. Doan, A., Ramakrishnan, R. & Halevy, A. Y. Crowdsourcing systems on the World-Wide Web. *Commun. ACM* (2011). doi:10.1145/1924421.1924442
18. 荒牧英治 *et al.* クラウドソーシングによるアレルギー・リスク推定：一仮説形成から実験までの研究を半自動化する試みー. *研究報告自然言語処理 (NL)* **2014**, 1–6 (2014).
19. Swan, M. Crowdsourced health research studies: An important emerging complement to clinical trials in the public health research ecosystem. *J. Med. Internet Res.* (2012). doi:10.2196/jmir.1988
20. ヤフー株式会社. Yahoo!クラウドソーシング. Available at: <https://crowdsourcing.yahoo.co.jp/>. (Accessed: 6th December 2018)
21. 株式会社医薬情報研究所. 医薬品検索. Available at: <https://www.iyaku.info/medicine/>. (Accessed: 6th December 2018)
22. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 一般用医薬品・要指導医薬品 情報検索. Available at: <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/otcSearch/>. (Accessed: 6th December 2018)
23. 経済産業省 中小企業庁. 中小企業白書 (2014年版) 3. 日本国内におけるクラウドソーシングの現状. (2014).
24. Davies, E. A. & O'Mahony, M. S. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **80**, 796–807 (2015).
25. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 報告いただいた副作用報告に関する情報. Available at: <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/patients/0005.html>. (Accessed: 6th December 2018)
26. 友定賢治. 「臨床方言学」の確立に向けて. 人間と科学：県立広島大学保健福祉学部誌 **14**, 37–49 (2014).
27. 今村かほる, 友定賢治, 日高貢一郎, 岩城裕之 & 武田拓. 第34回研究大会ワークショップ：災害時の医療・福祉現場における方言の問題と支援一東日本大震災から学ぶ減災のための方言支援ツールー. *社会言語科学* **17**, 107–116 (2015).
28. 吉岡泰夫. 医療コミュニケーション適切化のための社会言語学的研究. *総合政策研究* **28**, 251–253 (2008).
29. 吉岡泰夫 & 辛昭静. 患者—医療者間コミュニケーション適切化のための医療ポライトネス・ストラテジー. *社会言語科学* **13**, 35–47 (2010).
30. 岩城裕之. 医療従事者のための方言の手引き. *日本語学* **31**, 36–45 (2012).
31. 山本悠人, 北村達也, 岩城裕之 & 今村かほる. 身体部位を表す方言語彙の表示システム. *日本語教育方法研究会誌* **22**, 56–57 (2016).
32. 後藤典子. 医療・介護のための山形方言検索の工夫. *日本語教育方法研究会誌* **22**, 60–61 (2015).

33. 竹田晃子. 円滑な医療コミュニケーションのための方言集: 『東北方言オノマトペ用例集』の取り組み. 日本方言研究会研究発表会発表原稿集 **94**, 55–58 (2012).
34. 佐藤亮一. 全国方言辞典. (三省堂, 2009).
35. 全国方言辞典 - goo辞書. Available at: <https://dictionary.goo.ne.jp/dialect/>. (Accessed: 13th December 2018)
36. 国立国語学研究所. 大規模方言データの多角的分析. (2013).
37. 木部暢子. 言語・方言の危機の背景. (2016).
38. 竹田晃子. 方言オノマトペの特徴と地域差. 日本語学 **34**, 22–33 (2015).
39. Carrell, D. S. *et al.* Using natural language processing to identify problem usage of prescription opioids. *Int. J. Med. Inform.* **84**, 1057–1064 (2015).
40. Haerian, K. *et al.* Detection of Pharmacovigilance-Related Adverse Events Using Electronic Health Records and Automated Methods. *Clin. Pharmacol. Ther.* **92**, 228–234 (2012).
41. Xu, H. *et al.* MedEx: a medication information extraction system for clinical narratives. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* **17**, 19–24 (2010).
42. Botsis, T., Nguyen, M. D., Woo, E. J., Markatou, M. & Ball, R. Text mining for the Vaccine Adverse Event Reporting System: medical text classification using informative feature selection. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* **18**, 631–638 (2011).
43. Shetty, K. D. & Dalal, S. R. Using information mining of the medical literature to improve drug safety. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* **18**, 668–674 (2011).
44. Shang, N., Xu, H., Rindfleisch, T. C. & Cohen, T. Identifying plausible adverse drug reactions using knowledge extracted from the literature. *J. Biomed. Inform.* **52**, 293–310 (2014).
45. Li, Y., Salmasian, H., Harpaz, R., Chase, H. & Friedman, C. Determining the reasons for medication prescriptions in the EHR using knowledge and natural language processing. *AMIA ... Annu. Symp. proceedings. AMIA Symp.* **2011**, 768–76 (2011).
46. Amazon Web Services. Amazon Comprehend Medical. Available at: <https://aws.amazon.com/jp/comprehend/medical/>. (Accessed: 6th December 2018)
47. 三浦康秀 *et al.* 電子カルテからの副作用関係の自動抽出. 言語処理学会 第16階年次大会 発表論文集 78–81 (2010).
48. 大熊智子 *et al.* 医薬品の副作用調査を目的とした統合的言語処理システム. 言語処理学会 第17回年次大会 発表論文集 85–88 (2011).
49. Nikfarjam, A., Sarker, A., O'Connor, K., Ginn, R. & Gonzalez, G. Pharmacovigilance from social media: mining adverse drug reaction mentions using sequence labeling with word embedding cluster features. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* (2015). doi:10.1093/jamia/ocu041
50. Freifeld, C. C. *et al.* Digital Drug Safety Surveillance: Monitoring Pharmaceutical Products in Twitter. *Drug Saf.* **37**, 343–350 (2014).

51. KITAJIMA, S., RZEPKA, R. & ARAKI, K. Blog Based Drug Effects Extraction System Using Drug Name, Object of Change, and Effect Triplets. *J. Japan Soc. Fuzzy Theory Intell. Informatics* **27**, 512–526 (2015).
52. 北嶋志保. 患者が発信する情報活用のための薬剤効果抽出に関する研究. (北海道大学, 2015).
53. Sato, A., Aramaki, E., Shimamoto, Y., Tanaka, S. & Kawakami, K. Blog Posting After Lung Cancer Notification: Content Analysis of Blogs Written by Patients or Their Families. *J. Med. Internet Res.* **17**, 1 (2015).
54. MeCab: Yet Another Part-of-Speech and Morphological Analyzer. Available at: <http://taku910.github.io/mecab/>. (Accessed: 15th December 2018)
55. Aramaki, E. *et al.* TEXT2TABLE: Medical Text Summarization System Based on Named Entity Recognition and Modality Identification. *undefined* (2009).
56. Aramaki, E., Yano, K. & Wakamiya, S. MedEx/J: A One-Scan Simple and Fast NLP Tool for Japanese Clinical Texts. *Stud. Health Technol. Inform.* **245**, 285–288 (2017).
57. Aramaki, E. *et al.* Development of the Clinical Corpus with Disease Name Annotation. *J. Nat. Lang. Process.* **25**, 119–152 (2018).
58. Aramaki, E., Morita, M., Kano, Y. & Ohkuma, T. Overview of the NTCIR-12 MedNLPDoc Task. in *Proceeding of the 12th NTCIR Conference on Evaluation of Information Access Technologies* 71–75 (2016).
59. Cohen, J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ. Psychol. Meas.* **20**, 37–46 (1960).
60. 高野温志. プレアボイド広場 入院時持参薬確認, 初回面談を契機としたプレアボイド報告について. 日本病院薬剤師会雑誌 **54**, 822–824 (2018).
61. 横山威一郎. プレアボイド広場 検査値と患者の病態を手がかりとした薬物治療効果向上のための処方提案事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **52**, 1355–1359 (2016).
62. 平島由香. プレアボイド広場 PHT中毒を疑い, TDMを有効活用した症例. 日本病院薬剤師会雑誌 **49**, 535–537 (2013).
63. 北岡晃. プレアボイド広場 医薬品の投薬状況の把握がプレアボイド報告につながった事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **49**, 51–54 (2013).
64. 植松和子. プレアボイド広場 切迫早産治療薬の副作用重篤化回避事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **48**, 1335–1338 (2012).
65. 澤井孝夫. プレアボイド広場 患者の訴え・看護師からの情報が副作用の重篤化を回避した事例—転倒・転落防止の観点から—. 日本病院薬剤師会雑誌 **48**, 833–836 (2012).
66. 金子健. プレアボイド広場 オピオイド鎮痛薬におけるファーマシューティカルケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **48**, 593–596 (2012).

67. 舟越亮寛. プレアボイド広場 静脈経腸栄養剤による副作用重篤化回避事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **47**, 1407–1410 (2011).
68. 金子健. プレアボイド広場 フェンタニル・パッチにおける薬学的ケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **46**, 647–649 (2010).
69. 高野賢児. プレアボイド広場 精神・神経系副作用における薬学的ケア（錐体外路症状とせん妄を中心に）. 日本病院薬剤師会雑誌 **46**, 69–72 (2010).
70. 清水淳一. プレアボイド広場 抗不整脈薬による低血糖症. 日本病院薬剤師会雑誌 **45**, 1191–1194 (2009).
71. 北岡晃. プレアボイド広場 胃酸分泌抑制剤（H₂受容体拮抗剤とプロトンポンプ阻害剤）における薬学的ケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **45**, 78–82 (2009).
72. 舟越亮寛. プレアボイド広場 高齢者の多疾患・多剤処方における減薬による薬学的ケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **52**, 874–876 (2016).
73. 大坪博子. プレアボイド広場 精神・神経系副作用における薬学的ケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **44**, 1348–1352 (2008).
74. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 がん化学療法における薬学的ケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **44**, 715–717 (2008).
75. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 相互作用に関連したプレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **44**, 210–212 (2008).
76. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 皮膚外用薬使用の薬学的ケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **43**, 75–77 (2007).
77. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 薬歴聴取，患者インタビューが重要だったプレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **42**, 1442–1446 (2006).
78. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 薬学的ケアによるコリン作動性副作用の重篤化防止. 日本病院薬剤師会雑誌 **42**, 627–629 (2006).
79. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 頻度の少ない副作用. 日本病院薬剤師会雑誌 **42**, 45–47 (2006).
80. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド優良事例 注射剤に関連したプレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **41**, 1392–1394 (2005).
81. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 プレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **41**, 527–531 (2005).
82. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 プレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **41**, 24–27 (2005).
83. 山口諒. プレアボイド広場 抗菌薬における薬学的管理. 日本病院薬剤師会雑誌 **52**, 267–271 (2016).

84. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 プレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **40**, 31–34 (2004).
85. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 プレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **40**, 541–543 (2004).
86. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 プレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **39**, (2003).
87. 医薬情報委員会 & プレアボイド報告評価小委員会. プレアボイド広場 プレアボイド優良事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **39**, 1117–1119 (2003).
88. 田尻優吏亜. プレアボイド広場 抗凝固療法における薬学的管理. 日本病院薬剤師会雑誌 **52**, 39–42 (2016).
89. 高野賢児. プレアボイド広場 筋・骨格系の有害事象に薬剤師が早期対応した事例. 日本病院薬剤師会雑誌 **51**, 1091–1094 (2015).
90. 金子健. プレアボイド広場 がん疼痛治療における薬学的管理. 日本病院薬剤師会雑誌 **50**, 1299–1302 (2014).
91. 阿部和史. プレアボイド広場 神経障害性疼痛治療薬プレガバリンとプレアボイド報告. 日本病院薬剤師会雑誌 **50**, 845–848 (2014).
92. 横川貴志. プレアボイド広場 がん患者に対する薬剤師のトータルマネジメント実践例. 日本病院薬剤師会雑誌 **50**, 27–31 (2014).
93. 高野賢児. プレアボイド広場 睡眠薬における薬学的ケア. 日本病院薬剤師会雑誌 **49**, 733–736 (2013).

学位対象論文

Usui M, Aramaki E, Iwao T, Wakamiya S, Sakamoto T, and Mochizuki M. Extraction and Standardization of Patient Complaints from Electronic Medication Histories for Pharmacovigilance: Natural Language Processing Analysis in Japanese JMIR Med Inform. 2018 Sep 27;6(3):e11021. doi: 10.2196/11021.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました慶應義塾大学大学院 薬学研究科 病院薬学講座 望月眞弓 教授に深く御礼申し上げます。望月教授には、筆者の学部在籍時よりアドバイザーとして研究のみならず進路や薬学を学ぶ者としての在り方についても沢山の示唆をいただきました。専門分野を転向し一からテーマを立ち上げて研究体制を構築することは多くの苦勞を伴いましたが、辛抱強く見守っていただいたこともあり、筆者は自由に研究活動を進め、その成果をここにまとめることができました。この場をお借りして改めて感謝申し上げます。

青森達 准教授、早川智久 助教、井澤美苗 研究員には、研究の執行、学会発表、論文の執筆、他機関との連携など様々な場面で多大なるご支援をいただき、誠にありがとうございました。臨床現場の視点も含めた様々な立場からご助言をいただくことで、実りある研究生生活を過ごすことができました。

橋口正行 准教授、丸山 順也 助教（現 岐阜県立多治見病院）には研究へのご助言をいただくだけでなく、他の研究に携わる機会をいただき、本研究の位置付けを考えるきっかけとなりました。心より御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、クラウドソーシングでの調査、患者の表現抽出・標準化システムの開発およびデータ解析につきましてご支援を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 ソーシャル・コンピューティング研究室 荒牧英治 特任准教授、若宮翔子 特任助教、岩尾友秀 研究員およびスタッフの皆様には厚く御礼申し上げます。特に荒牧特任准教授には、共同研究をご快諾いただいただけでなく研究発表や異分野の研究者の先生方との交流の機会を設けていただき、筆者の視野を拓けることにつながりました。

本研究を進めるにあたり、薬歴データの収集につきまして多大なるご協力を賜りました株式会社ホロンの古屋憲次 氏、石村智加子 氏、坂本徹 氏およびスタッフの皆様には厚く御礼申し上げます。提供いただいた服薬指導記録を解析する中で、患者さんの訴えを受け取り、よりよい薬物療法を推進しようとする皆さまの姿勢を伺うことができました。

本研究を進めるにあたり、患者の表現の MedDRA コーディングにご協力賜りました 金子梨沙 氏、富永佳子 氏（現 新潟薬科大学 健康推進連携センター 教授）に厚く御礼申し上げます。また富永氏には博士課程の同門として沢山の励ましをいただき、筆者の力となりました。

本研究をまとめるにあたり、貴重なご意見を賜りました慶應義塾大学大学院 薬学研究科 医薬品規制開発科学講座 漆原尚巳 教授、医療薬学・社会連携センター 山浦克典 教授に心よりお礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、終始ご助言をいただきました慶應義塾大学薬学部 病院薬学講座および医薬品情報学講座の皆様にご心より御礼申し上げます。

なお、本研究の一部は下記の助成を受けて行いました。

公益財団法人一般用医薬品セルフメディケーション振興財団 平成 28 年度助成
公益財団法人医療科学研究所 2016（平成 28）年度 研究助成

また、本研究の一部は下記の科学研究費により実施いたしました。

日本医療研究開発機構 医薬品等規制・評価研究事業 「患者の自覚症状により副作用の早期発見を可能とする方策に関する研究」（研究代表者：望月 眞弓）

日本医療研究開発機構 医薬品等規制・評価研究事業 「患者の自覚症状による副作用確認システムに関する研究」（研究代表者：望月 眞弓）

最後に、10 年間に渡る慶應義塾での学生生活を支えてくれた家族と友人達に心より感謝いたします。